

IMPLANTABLE MEDICAL DEVICE FOR TRACKING PATIENT FUNCTIONAL STATUS

Publication number: JP2002514454 (T)

Publication date: 2002-05-21

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:







- international: **A61B5/00; A61B5/04; A61B5/0402; A61B5/11; A61B5/00; A61B5/04; A61B5/0402; A61B5/11; (IPC1-7): A61B5/0402; A61B5/00; A61B5/04**

- European: **A61B5/00B8; A61B5/11**

Application number: JP20000547910T 19990511

Priority number(s): US19980078221 19980513; WO1999US10282 19990511

Also published as:

 WO9958056 (A1)
 CA2331500 (A1)
 US6280409 (B1)
 US6045513 (A)
 EP1079733 (A1)
 US6102874 (A)

<< less

Abstract not available for JP 2002514454 (T)

Abstract of corresponding document: **WO 9958056 (A1)**

An implantable medical device (71a, 71g, 71c) determines activity levels over a set of time periods, preferably on the order of seconds, minutes and hours and a display (82) is enabled for days or weeks at recorded activity levels over a range of dates. This enables physician review of patient functional status. Additional physiologic data can be recorded along with the activity data, and this too may be reported out from the implanted device to a medical communications system for alarm purposes, titrating drugs or other monitoring tasks.

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-514454

(P2002-514454A)

(43) 公表日 平成14年5月21日 (2002.5.21)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	FI	テームコード (参考)
A 61 B 5/0402		A 61 B 5/00	1 0 2 C 4 C 0 2 7
5/00	1 0 2	5/04	R
5/04			3 1 0 N

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 78 頁)

(21) 出願番号 特願2000-547910(P2000-547910)
 (86) (22) 出願日 平成11年5月11日 (1999.5.11)
 (85) 翻訳文提出日 平成12年11月13日 (2000.11.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/US 99/10282
 (87) 国際公開番号 WO 99/58056
 (87) 国際公開日 平成11年11月18日 (1999.11.18)
 (31) 優先権主張番号 09/078, 221
 (32) 優先日 平成10年5月13日 (1998.5.13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), CA, JP

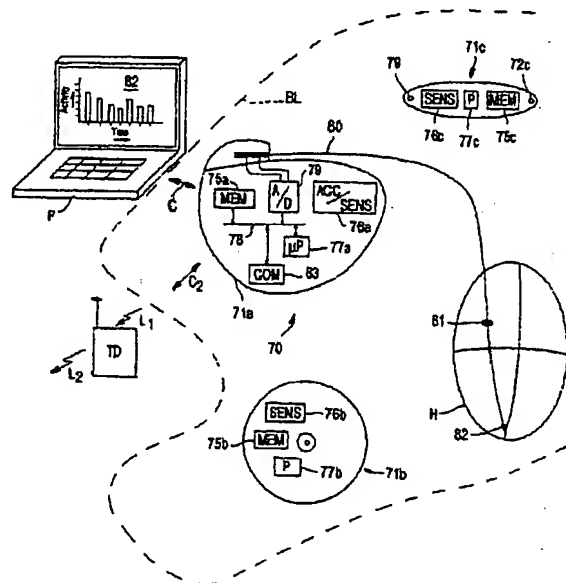
(71) 出願人 メドトロニック・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 ミネソタ州 55432, ミ
 ネアポリス, セントラル・アベニュー・ノ
 ース イースト 7000
 (72) 発明者 ストーン, カレン・エイ
 アメリカ合衆国ミネソタ州55110, ホワイ
 ト・ベア・レイク, レイク・アベニュー
 2601
 (72) 発明者 バドマナプハン, ラマ・ヴィ
 アメリカ合衆国ミネソタ州55112, アーデ
 ン・ヒルズ, チャットマン・アベニュー
 1596
 (74) 代理人 弁理士 社本 一夫 (外4名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 患者の機能状態追跡用の埋め込み式医療装置

(57) 【要約】

埋め込み式医療装置 (71a, 71g, 71c) は、好適には秒、分および時間の順である一連の期間にわたって、活動レベルを判断し、数日の範囲にわたって、記録された活動レベルで、数日または数週について表示 (8.2) が可能にされる。これによって、医師は患者の機能的状态を検討することができるようになる。付加的な生理学的データを活動データと共に記録でき、警報、薬物の滴定または他の監視タスクを目的として、埋め込まれた装置から医療通信システムに報告することもできる。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 患者の機能的状態を追跡する埋め込み式医療装置であって、活動センサと、第1の長さの時間間隔のそれぞれの経過後に、

合算手段を介して、第1の合計を生成するために各第1の時間間隔の第1の時間間隔ごとに感知された活動カウントの数を合計し、前記第1の合計が所定の値よりも大きい場合には、前記第1の時間間隔の第1の合計をメモリ手段内の前記所定の値と比較した結果を表すカウント値を記憶すること、

次に、第2の長さの時間間隔に達するまで、この加算手順を前記第1の長さの時間間隔のそれに続く間隔について繰り返して、前記第1の長さの時間間隔におけるカウント値を記憶すること、

次に、計算手段を介して、前記記録された第1および第2の値を表す第1の表示値を判断して、各前記第2の時間間隔における前記合計値を表す前記第1の表示値を記憶することを反復する手順を操作するように構成された処理回路に従って、前記出力を圧縮するように、前記活動センサからの出力を記録する、前記活動センサ内の回路とを有するハウジングを含む装置。

【請求項2】 前記第1の表示値を、前記第1の表示値の合計である第2の表示値を表示する表示手段に提供する手段を更に含む、請求項1に記載の装置。

【請求項3】 前記処理回路は、前記第1の表示値が所定の警報値の所定の関数であるかどうかを更に反復的に判断し、前記判断の結果を記憶し、前記判断の結果を表す警報フラッグを設定するように適合されている、請求項1に記載の装置。

【請求項4】 前記警報値フラッグは、患者に通知するために患者警報を作動する、請求項3に記載の装置。

【請求項5】 前記患者警報は可聴音生成器である、請求項4に記載の装置。

。

【請求項6】 前記可聴音生成器は、理解可能な会話を生成するように適合されている、請求項5に記載の装置。

【請求項7】 前記処理回路は、前記第1の表示値によって表される活動値が活動レベルのプログラム可能なパターンと一致するかどうかを判断し、かかる

変化を示すフラッグを設定するように適合されている、請求項1に記載の装置。

【請求項8】 前記埋め込み式装置メモリからデータを受信する手段と、表示を生成する処理手段とを有し、それによって前記表示は、前記第1の表示が患者の状態に平行な軸上の高さに対応するような方法で、前記第1の表示値の表示を行うことができ、前記表示は、多数の時間ユニットからなる期間にわたって変化する、第1の時間ユニットにおける前記第1の表示値の高さの進行を表示する直交軸を有する、請求項1または請求項3乃至請求項7に記載の装置と共に使用する、医療情報表示システム。

【請求項9】 前記表示手段の前記処理回路は、前記第1の表示値の前記表示が、中間時間における単一の値によって表されるように、前記中間時間にわたって全ての前記第2の値に更に適合されている、請求項8に記載の装置。

【請求項10】 前記装置ハウジングは、前記装置を埋め込むことができる、患者の追加の生理学的パラメータの値を計測して、それから計測出力を生成する付加的なセンサ手段を有し、値を処理して記憶する前記回路は、前記第1の表示値に一時的に関連した、前記付加的なセンサ手段出力から得た付加的な生理学的計測値を処理して記憶する、請求項1に記載の装置。

【請求項11】 前記付加的なセンサは、信号のセット（不整脈、安静期間中の不整脈、安静期間中の呼吸速度、呼吸速度、安静中の異常な呼吸症状の発生、安静中の洞調律の変化、心拍数の可変性、血圧、STセグメント変動、血液酸化度、体温）から得られる信号を含む生理学的信号を感知する、請求項10に記載の装置。

【請求項12】 前記第1の表示値の表示を含む前記埋め込み物から患者データを受信する受信装置を更に含み、それに続く表示のための、前記第1の表示値の前記表示の遠隔装置への通信を可能にする通信システムへの通信リンクを有する、請求項8に記載の医療システム。

【請求項13】 患者の機能的状態を追跡する方法であって、
埋め込み式活動センサで活動カウントを計測すること、
第1の長さの時間間隔のそれぞれの経過後に、反復的に、
第1の合計を生成するために各第1の時間間隔の第1の時間間隔ごとに活動カ

ウントの数を合計し、前記第1の合計が所定の値よりも大きい場合には、前記第1の時間間隔の第1の合計をメモリ手段内の前記所定の値と比較した結果を表すカウント値を記憶し、

次に、第2の長さの時間間隔に達するまで、この加算手順を前記第1の長さの時間間隔のそれに続く間隔について繰り返して、前記第1の長さの時間間隔におけるカウント値を記憶し、

次に、前記記録された第1および第2の値を表す第1の表示値を判断し、

各前記第2の時間間隔における前記合計値を表す前記第1の表示値を記憶することを反復する手順を操作するように手順に従って、前記出力を圧縮するように、前記活動センサからの出力を記録することを含む方法。

【請求項14】 前記第1の表示値を表示手段に提供することと、次に、1日の時間における前記第1の表示値の合計の表示からなる第2の表示値を表示することとを更に含む、請求項13に記載の方法。

【請求項15】 前記第1の表示値が所定の警報値の所定の関数であるかどうかを更に反復的に判断するステップと、前記判断の結果を記憶し、次に前記判断の結果を表す警報フラグを設定するステップとを含む、請求項13に記載の方法。

【請求項16】 前記警報値フラグが設定されている場合に、患者に通知するために患者警報を作動する、請求項13に記載の方法。

【請求項17】 表示を生成するために前記第1の表示値を受信するステップと、1日の期間における全ての第1の表示値を合計して、1日の期間の範囲にある各前記1日の期間における前記合計の前記値の視覚的表示を行うステップとを更に含む、請求項13または請求項14乃至請求項17に記載の方法の何れかによって生成される、前記第1の表示値の表示を行う方法。

【請求項18】 1週の全ての前記1日の期間値を平均し、次にその週の週平均の値の視覚的表示を行う中間ステップを含む、請求項17に記載の方法。

【請求項19】 前記第1の表示値を外部装置に伝達することを更に含む、請求項13に記載の方法。

【請求項20】 前記表示値が所定のパターンと一致する場合に、フラグ

を設定して修正行為を行うために、前記外部装置内の警報システムを作動することを更に含む、請求項19に記載の方法。

【請求項21】 前記表示の検討に基づいて患者の投薬レベルを測定することを更に含む、請求項17に記載の方法。

【請求項22】 前記装置ハウジングは、前記装置を埋め込むことができる、患者の追加の生理学的パラメータの値を計測して、それから計測出力を生成する付加的なセンサ手段を有し、値を処理して記憶する前記回路は、前記第1の表示値に一時的に関連した、前記付加的なセンサ手段出力から得た付加的な生理学的計測値を処理して記憶する、請求項1に記載の装置。

【請求項23】 前記第1の表示値の表示を含む前記埋没物から患者データを受信する受信装置を更に含み、それに続く表示のための、前記第1の表示値の前記表示の遠隔装置への通信を可能にする通信システムへの通信リンクを有する、請求項1乃至請求項11または請求項22に記載の医療システム。

【請求項24】 時間の大きい単位にわたる時間の小さい単位の合計について、時間の小さい単位にわたる活動カウントを追跡して、前記活動カウントの結合された合計に関連する値の蓄積を記憶する手段を含み、値の前記蓄積からのデータが、所定の値である値の前記蓄積に時間的に近いところで発生するあらゆる不整脈事象に対する一時的関連性に関する示唆と共に記憶されるように、不整脈の事象を記録する手段を有する、埋め込み式医療装置。

【請求項25】 各「a」秒期間におけるカウント値を判断する活動結晶と、各分におけるa秒カウントの数にわたって各前記カウント値を平均する処理回路とを有し、前記平均カウント値が所定の値よりも大きい場合に、各分の前記平均カウント値に関する正の活動値を記憶するメモリ回路を有する、埋め込み式医療装置。

【請求項26】 全ての前記正の活動値の合計を記憶する処理回路を更に含む、請求項25に記載の埋め込み式医療装置。

【請求項27】 患者の機能的状態を追跡するため患者に固着された装置であって、

活動センサと、第1の長さの時間間隔のそれぞれの経過後に、

合算手段を介して、第1の合計を生成するために各第1の時間間隔の第1の時間間隔ごとに感知された活動カウントの数を合計し、前記第1の合計が所定の値よりも大きい場合には、前記第1の時間間隔の第1の合計をメモリ手段内の前記所定の値と比較した結果を表すカウント値を記憶すること、

次に、第2の長さの時間間隔に達するまで、この加算手順を前記第1の長さの時間間隔のそれに続く間隔について繰り返して、前記第1の長さの時間間隔における

カウント値を記憶すること、

次に、計算手段を介して、前記記録された第1および第2の値を表す第1の表示値を判断して、各前記第2の時間間隔における前記合計値を表す前記第1の表示値を記憶することを反復する手順を操作するように構成された処理回路に従って、前記出力を圧縮するように、前記活動センサからの出力を記録する、前記活動センサ内の回路とを有するハウジングを含む装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

[背景]

患者の様々な医学的状态を監視するために、埋め込み式および体外式両方の多数の装置が使用されてきた。心臓病患者用によく知られているのはホルター・モニタであり、これは、24時間にわたって幾分か不安定な心電図の監視を可能にするものであり、この心電図は、患者の通院では発見または確認され難い律動の異常を発見するために、医師が読み取ることができる。多数の他の装置が、心電図の記録および様々な他の健康関係の患者パラメータおよび更に装置の性能パラメータさえも維持する能力を改良してきた。現在では、ペースメーカおよびカーディオパータ/デフィブリレータ、また更に非治療的監視装置でさえも、いくつかの記録を維持してかかるデータを報告することができる。非治療的監視用の埋め込み式医療装置の例は、Yomtov他に発行された米国特許第5,313,953号および第5,411,031号ならびにHolsbach他、の第5,312,446号などにおいて見る事ができる。Nolan他の米国特許第5,404,877号は、かかる装置が患者警報を発することさえできることを開示している。これらの特許は全て、埋め込み式装置の分野において現在できることに関する情報を提供しているという点で、上記で言及することにより本明細書に含めた。

【0002】

現在の世代のペースメーカおよび埋め込み式のデフィブリレータ/カーディオパータは、患者/装置システムに関してフィードバックを臨床医に提供するために、異なった種類の情報を記憶する能力を有する。記憶される情報の例は、不整脈診断、歩調し感知した事象のヒストグラム、電位図および誘導インピーダンスの傾向を含む。かかる情報は、装置のプログラミングを最適にすることだけでなく、患者の不整脈の状態や他の状態の管理においても有用である。本発明は、機能的状態モニタとして使用する患者活動の監視に焦点を当てるが、埋め込み式装置から入手可能な追加情報を補助として使用することもできるであろう。

【0003】

しかし、これまでのところ、文献は、活動情報をどのように使用するかについての十分な説明を欠いている。この分野においては多大な思考が為されてきたが、患者活動状態を追跡するための十分な方策を生み出すことに成功したものはない。現在ある文献におけるこのような思考のいくつかの例は以下のとおりである。

Walsh J.T., Charlesworth A., Andrews R., Hawkins M., and Cowley A.J. "Relation of daily activity levels in patients with chronic heart failure to long-term prognosis", *Am J Cardiol*, 1997, 79: 1346-1369.

Rankin S.L., Brifa T.G., Morton A.R., and Hung J., "A specific activity questionnaire to measure the functional capacity of cardiac patients", *Am J Cardiol* 1996, 77: 1220-1223.

Davies S.W., Jordan S.L., and Lipkin D.P., "Use of limb movement sensors as indicators of the level of everyday physical activity in chronic congestive heart failure", *Am J Cardiol* 1992, 67: 1581-1586.

Hoodless D.J., Stainer K., Savic N, Batin P., Hawkins M. and Cowley A. J., "Reduced customary activity in chronic heart failure: assessment with a new shoemounted pedometer", *International Journal of Cardiology*, 1994, 43: 39-42.

Alt E., Matula M., Theres H., Heinz M. and Baker R., "The basis for activity controlled rate variable cardiac pacemakers: An analysis of mechanical forces on the human body induced by exercise and environment", *PACE*, vol 12, Oct, 1989.

Lau C.P., Mehta D., Toff W.D., Stott R.J., Ward D.E. and Camm A.J., "Limitations of rate response of an activity sensing rate responsive pacemaker to different forms of activity", *PACE*, vol. 11, Feb 1988, および

Lau C.P., Stott J.R.R., Zetlin M.B., Ward A.J., and Camm A.J., "Selective vibration sensing: a new concept for activity-sensing rate-responsive pacing", *PACE*, vol. 11, September, 1988. Matula M., Schlegl M., and Alt E., "Activity controlled cardiac pacemakers during stairwalking: A com

parison of accelerometer with vibration guided devices and with sinus rate", PACE, 1996, vol 19, 1036: 1041.

【0004】

【特定情報の使用】

正常な日常活動を行う能力は、患者の機能的状態の重要な指標であり、改善された患者の生活の質に関連する。日常生活の活動（ADL）を行う能力の向上は、健康および機能的状態を改善することの指標であり、その一方、日常活動を行う能力の低下は、健康悪化の重要な指標になる場合がある。日常生活の活動とは、日常生活の間に行われるほぼ完璧に近い活動である。この例は、仕事に行くこと、家を掃除すること、家に掃除機をかけること、料理や掃除、庭仕事、近い雑貨店に歩いて行くこと、車を洗うこと、夕方の散歩などである。

【0005】

患者が行うことのできる日常活動の量や、これらの活動をどの位の容易さで行えるかを評価するために、臨床医は通常、通院中に患者に次の質問をする。

- ・ どのような気分か。
- ・ 今日は2ヶ月前と同じくらい元気か。
- ・ 今日は6ヶ月前と同じくらい元気か。
- ・ 階段を上ることはできるか。
- ・ どれくらいの距離を歩けるか。
- ・ 自分の買い物は自分ですか。
- ・ 家の周囲で雑用をするか。
- ・ 休まないで活動を終わりまで行うことができるか。

【0006】

臨床医は、患者の運動や正常な活動を行う能力を知るために、症状に基づいたトレッドミル運動テスト、6分間歩行テスト、質問および回答（Q & A）、ならびに生活の質（QOL）のアンケートなどの他の手段も採用するが、これらの評価手段には制限はない。Q & A技術は主観的なものであり、最近の事象の方に偏る（少なくとも部分的には今思い出すことへの患者の偏りのためであり、そうでなければ、患者の記憶力の低下か不十分さ、あるいは患者の肯定的なデータを出

したいとの希望のためでもある)。最大限のトレッドミル運動テストは、患者の激しい(最大限の)運動を行う能力を評価するものであり、正常な日常活動を行う能力は反映しない。6分間歩行テストは、有効な結果を得るために、非常に注意して厳密に行わなければならない。

【0007】

機能的状態の低下は、運動およびA D Lを行う能力の変化において見ることができる。これは、左心室(L V)機能障害の状況における進行性代償不全、 β 遮断薬治療、不整脈症状、鬱状態など多くの生理学的要因によって影響されることがあり得る。これらの変化は、長期にわたって発生しすることがあり、患者が認識するには微かすぎることがある。

【0008】

医師は、これらの質問に対する回答や、病院における観察を使って、患者がどのニューヨーク心臓協会「クラス」に入るかを判断し、これに基づいて、特に治療を施し変更する。クラスIは、「心臓病ではあるが、その結果身体的活動の制限はない患者。ふつうの身体的活動が過度の疲労、動悸、呼吸困難または狭心症の痛みを引き起こさない。」と定義されている。NYHAクラスIIは、「心臓病であり、その結果身体的活動が若干制限される患者。安静にしていれば症状は安定している。普通の身体的活動が、疲労、動悸、呼吸困難または狭心症の痛みにつながる。」と定義され、クラスIIIは、「身体的活動が著しく制限される患者。安静にしていれば症状は安定している。普通よりも少ない活動が、疲労、動悸、呼吸困難または狭心症の痛みを引き起こす。」と定義されている。クラスIVは、「心臓病であり、その結果不快さを覚えずにあらゆる身体的活動を行うことができない患者。安静にしている場合でも、心臓障害または狭心症の症状が現れることがある。何らかの身体的活動を行えば、不快さが増す。」と定義されている。

【0009】

埋め込み式装置の技術が進歩するに従って、臨床医が不整脈だけでなく、患者が持っている場合がある他の病気(共存症)の進行をも管理することを可能にする情報を提供する必要性が更に生じている。薬物療法において新たな医薬や新た

なパラダイムが出現したことで（心臓障害の患者への β 遮断薬の使用はほんの一例である）、患者の反応の客観的計測が必要になっている。心室圧、患者の活動、肺の湿り、および心拍数の変化などのいくつかのパラメータが、臨床医にかかる情報を提供できる。

【0010】

比較的長期にわたる患者看護の実施においては、より大容量のメモリを備えており、以前からあるいくつかのセンサを使用してさえいる現在の埋め込み式装置を、継続的に患者の機能状態を示す一連のデータを生成するために強化できると信じられている。医学的治療の補助として埋め込みの医療装置を使用する必要性が既になくなった患者については、非常に限定的な能力を有し、したがって小型である、専用の埋め込み式装置を付加すると、病気、特に心臓疾患（CHF）の医学的処置に関する追加の手段を提供することができる。

【0011】

しかし、患者の回復の見込みや推移を判断することができる、最も単純でおそらく最も正確な計測は、以前には監視されていないと思われ、また、この指標は医師が患者のCHF疾病の進行の変化する特徴を解明するために有効な方法で監視されていないと思われる。

【0012】

CHFの進行と信頼性をもって相関させることができる、単純ではあるが効果的な手段があれば、それを補足するために他の血行力学的手段を使い、埋め込み式装置に容易に付加することができる。この示唆だけで、装置の埋め込みに関する正当性を提供するに十分である。換言すれば、CHFの回復の見込みに関する単純な指標を時間を追って監視するために、非常に安価な埋め込み式装置を開発できれば、CHFの患者に施すことができる治療は、このデータを用いることにより改善することができるであろう。この安価な埋め込み式装置のデータに基づいて患者に治療を施すことは、患者の状態を、費用がかかる通院に頼らずに、単にこれらのCHF状態の指標からのデータを見ることにより判断でき、医薬自体を調節でき、アラームを発することができ、他の治療もこの状態報告に基づいて自動的に調節されるので、薬剤の滴定や他の観察的な集中活動のために頻繁に医

院を訪れる必要はなくなるため、CHF患者の生活を改善するであろう。かかるシステムが一般的に使用されるようになるには、本発明において教示されているような情報資源の開発が待たれると確信されている。

【0013】

CHF患者の身体的活動の長期的な傾向は、このように患者のライフスタイルおよび機能的状態の客観的計測を提供することがあり、他の情報と共に使用できると我々は判断したが、前述のように、客観的な長期にわたる計測は、現在のところ埋め込み式医療装置からは得ることはできない。ADLを行う患者の能力の傾向の表示を利用可能にすることは、いくつかの状況において有用である。

【0014】

身体的活動と患者陳述との相関関係

臨床医は、症状を明確に言葉で表すことが困難であると思う患者に出会うことが多い。かかる状況においては、装置に記憶した患者活動の客観的計測が、臨床医が行為の適切な方針を決定するのに役立つことがある。たとえば、患者が疲労や息切れについて曖昧に訴えていたり、日常活動の制限を説明できない場合には、活動の傾向が臨床医を支援することができる。活動データが患者活動の大幅な減少を示し得るのであれば、臨床医は心臓の分析、肺機能障害、または既存の薬物療法の評価などの次のステップを採ることができる。一方、この患者の活動の長期的傾向が一定して正常（すなわち、患者活動の減少がない）であれば、臨床医は、患者の症状と装置が示した活動データとの相違を理解するために、代替的な方策を講じることができる。

【0015】

臨床医は、患者が症状を説明しながらない状況にも遭遇することがある。このような状況においては、活動データの傾向は、臨床医が患者または患者の配偶者に質問する一助となり、患者が症状について話し始めることを可能にする。

【0016】

身体的活動と心臓疾患の始まりまたは進行との相関関係

心臓疾患は、左心室機能障害（低EF）、不整脈、肺および周辺の充血、ならびに疲労および息切れの症状によって特徴づけられる症候である。ICD患者の

大半には、低EF (<40%)と機能的能力の低下(NYHAクラスII、IIIおよびIV)が認められ、心臓疾患が発現する危険にさらされている。臨床的心臓疾患は進行性の病気であり、そのため早期の発見と適宜の治療が入院に至ることを防止し、治療費を削減し、患者の生活を改善することを可能にする。

【0017】

心臓疾患の早期においては、患者は激しい活動を行うことはできないことがあり、後期においては、一続きの階段を歩いて上ることなど普通の活動さえできなくなることもある。更に、運動や活動ができないことは長期にわたって進展するので、認識したり定量化することが困難な場合がある。患者活動の長期的な傾向の客観的計測が、心臓疾患の症状の早期発見や、心臓疾患の進行を発見する際に役立つことがある。最近8ヶ月にわたる患者活動の漸進的な減少は、臨床医が心臓疾患の進展を疑うことにつながることもある。これは、臨床医が差異診察における次のステップに進むことを促すことができる。

【0018】

日常活動を行う能力は、心臓疾患の始まりおよび進行に特に関連性がある。文献におけるいくつかの研究は、心臓疾患がある患者の日常活動の客観的計測に対する必要性を説明している。これは明らかに、NYHA計測が日常活動を行う能力にそれほど焦点を当てている理由である。

【0019】

身体的活動と治療に対する患者の反応との相関関係

不整脈や心臓疾患の危険にさらされている患者に β 遮断薬を使用することは、一般的な臨床慣行になりつつある。 β 遮断薬は心拍反応を鈍くすることで知られており、これが特定の活動を行う患者の能力に影響することがある。 β 遮断薬の最適な投薬量は予測困難であり、試行錯誤的方法を必要とすることがある。更に、薬物療法の開始直後の通常30～60日間は、患者があまり活動的でないことがある期間である。ほとんどの患者はこの期間後にその療法に順応するが、そうでない患者もいる。患者活動の客観的計測を行うことにより、 β 遮断薬および他の薬剤に対する滴定や調節を強化できるであろう。

【0020】

身体的活動と不整脈との相関関係

不整脈は、動悸、疲労、または失神などの症状を引き起こすことがある。患者の中には、心房線維性攣縮などの不整脈が長く続いてしまう者もいて、日常活動を行えないこともある。かかる問題は、診断価値を上げるための活動の計測で調整することができる。

【0021】

当該技術分野において知られているように、安静状態に関する結晶センサの動きを数える、様々な加速度計および圧電性結晶活動センサなどを有する埋め込み式医療装置が存在する。Medtronic社の、圧電性結晶または加速度計ベースの活動センサを備えた埋め込み式医療装置は、未処理の活動信号を2秒活動カウントに変換する能力を有する。換言すれば、2秒の時間内で加速度計またはセンサが動く回数が、2秒活動カウントと呼ばれている。しかし、当該技術分野においては、活動カウントのようなデータを上記の診断および患者追跡における問題を解決するように有効にするために、それらのデータを簡潔かつ効果的にまとめる方法または装置を説明したものはない。

【0022】

必要とされているのは、これらの活動カウントまたはそれらの何らかの均等物を、臨床的に意味のある患者活動の計測に変換するためのシステムを備えた装置である。

【0023】

問題の特質を検討するために、未処理の信号について考える。未処理の活動信号および処理済みの活動カウントは、身体の動作による振動の結果である。歩行や走行などの活動は身体の動きや振動を生じさせ、歩行が早くまたは長くなるほど、振動が多くなり、活動信号が大きくなる。未処理の活動信号は、歩行や走行などの活動の良好な計測であるが、これらの未処理のカウントは、本発明がなければ、患者の身体的な激しい活動の正確な評価を提供しない。これは、以下の3分類の理由による。

【0024】

1. 身体の振動は常に活動のレベルに比例するわけではない

歩行および走行などの身体的動きを引き起こすあらゆる活動が、活動信号を生成する。活動カウントの振幅が、歩行活動については直線的に増加することを研究は示している。しかし、歩行中の活動の強度と活動信号との間のこの直線的関係は、全ての活動に適用される訳ではない。たとえば、同じ速度で階段を上ることは、活動の強度は階段を上っている間の方が高いものの、平面上を歩行するのと同様の活動カウントを生成する。他の例には、アイソメトリック運動、定置自転車および定位置でのジョギングがある。活動カウントはこの活動信号から派生するので、全ての種類の活動に関する患者の運動レベルの客観的計測にはならない場合もある。事実、歩行などの単純な活動さえも、たとえば、カーペットを敷いた表面を歩くかアスファルト表面を歩くかなど、人間と地面との接触面に応じて、異なった活動カウントを生ずることもある。

【0025】

2. 特異性の欠如

身体の振動にはつながるが激しい活動は伴わない自動車の運転などの活動は、ときには、振幅が歩行中の活動信号のレベルに匹敵することがある活動信号を生成する場合がある。同様に、加速度計の向きによっては、活動が激しいにもかかわらず、腕立て伏せなどの活動を捉えない場合がある。

【0026】

3. 対人間の変異性

同様の活動について対人間の変異性も存在する。患者の身体のサイズや体脂肪の相違、ならびに多様な部位や向きに装置を配置することは、全てこの種の変異性の原因となる。

【0027】

これらの考察に基づくと、活動カウントを患者活動の意味ある計測に変換するために、システムは以下のようでなければならないことが明らかである。

1. 低レベルの活動（日常生活の活動）ならびに高レベルの激しい活動を捉えるのに十分高感度であること。
2. 自動車の運転などの活動に対して応答が最小であること。
3. 患者には左右されないこと。すなわち、ユーザがプログラム可能なパラメー

タを必要としないこと。

4. 埋め込み式装置を実施することが容易であること。

【0028】

[発明の概要]

本発明は、患者の機能的状態と埋没物との良好に相關した証拠を示す、長期的な埋没物に関する患者活動モニタを提供する。本発明は、患者の動作に関連した活動信号を監視することによりかかるモニタを提供し、この監視された動作から、活動レベルを示す信号値を決定する。

【0029】

[好適な実施形態の詳細な説明]

記憶装置と直接的な一定のリンクを維持するか、それ独自の記憶装置およびそれ独自の活動センサを有すること、および本発明の活動を可能にする適切な処理回路またはプログラムが提供されていることだけを条件に、現在埋め込まれている医療装置のほぼあらゆるものを、本発明の特徴を採用するように適合することができであろう。活動センサはよく知られており、長年にわたってペースメーカ・タイプの埋め込み式医療装置に採用されてきた。かかる装置の典型的なものは、Strandbergの米国特許第4,886,064号において見られ、米国特許第5,562,711号に記載されたような微細な通気装置などの、感知活動用の代替手段と組み合わせられた基本的活動センサを見ることは現在では一般的になっている。これら2件の特許は、それらを全体的にここで言及することにより、本明細書に援用される。

【0030】

図7を参照すると、患者の体内に代替的埋め込み式装置の1セット71a~71cが示されており（その端部をここでは線BLとして示した）、本発明の典型的な応用は、図中で両方向に向いた矢印Cによって表したような通信チャネルを介して、患者の身体外部のプログラマPなどの外部装置上のディスプレイ82に向けてデータを提供することである。このデータは、日または時間などの所与の期間にわたって、活動の何らかのアルゴリズム的に得た計測の総計測値を示す、棒グラフ、線グラフまたは同様な表示の形式で示すことができる。装置71aは

、センサ76aによって計測されたデータを記憶するメモリ75aを有するペースメーカーである。この記憶装置は、十分なメモリがある場合には未処理の状態のままにすることができ、あるいは、プログラムまたはプロセッサ77aなどの処理を実行する他の回路デバイスによって多様な有利な形式で圧縮できる。この実施形態においては、感知した活動カウントを、バス78上に現れているように、アナログ・デジタル・コンバータ79を介して処理して変換するために、マイクロプロセッサ77aがメモリに記憶されたプログラムを実行し、処理したデータを、メモリ回路75aに一時的に記憶するためのプログラムに戻す。プログラムに従って十分な計測が行われると、マイクロプロセッサは総計測の表示を値に変換して、その表示をメモリに記憶する。プログラマPなどの外部装置が、長期にわたる患者活動の量を示す値に関するこれらの記憶された表示のダンプを要求すると、それは人間が読み取り可能な形式で表示することができるよう、フォーマットされて、通信回路83によって通信チャネル上を外部装置へと送られる。もちろん、代替的に、後にまたは、同時にではあるが遠隔的に表示するために、図中では単に線L2で表した電話または他の遠隔計器による他の装置に後に中継することを目的として、一時的装置TDに記憶されるように、図中では矢印C2および矢印L1によって単に表された通信を介してデータを送信することができる。ここでは、本発明の有効な使用に必要な単純な構造のみを示した。データが機械読み取り可能なフォーマットで一旦検索されれば、モデム通信システム上でデータを再送信することは簡単なことである。現在の埋め込み式のカディオバータ、デフィブリレータおよびペースメーカーのほとんどが、マイクロプロセッサ、メモリおよび活動センサを有しているので、かかる装置への本発明の付加は追加のハードウェアを必要とせず、本発明に従った使用に利用可能になるように、有用な方法で適切な活動データを記憶する要件に対応するために、ソフトウェアの再構成が必要なだけである。

【0031】

また、埋め込み装置の代替的な形式を使用することもできる。たとえば、Medtronic社の装置REVEAL（商標）は、完全に埋め込み可能であり、装置71cとして示した装置に類似であり、2つの電極79および72cにわた

って得られる心電図を記憶するメモリおよび処理回路を備えている。適切な方法で関連する活動データの記憶を実施するために、活動を感知する追加の回路および適切な回路を付加することは、このタイプの装置を、本明細書で説明している本発明の特徴向けの更に別のよい候補にするであろう。また、装置71bなどの薬物ポンプも、適切なメモリならびに処理および感知回路が設けられると、他の現在の埋め込み式装置が行うのと同じことを行うことができであろう。活動センサ、メモリ、プロセッサおよび何らかの形式の通信回路のみを備えた装置も、本発明の埋め込み式装置に求められるタスクを行うのに十分と思われることに留意されたい。運動によって生ずる電力源を使用することにより、電池に頼ることもなくなり、装置を非常に小型で目立たなくすることができ、臨床医が、埋め込みに対する患者の同意を容易に得ることが可能になるであろう。

【0032】

貴重な機能的状態データが一旦利用可能になると、医師に情報を届けるため、あるいは患者ファイルを更新するために、あらゆる通信システムを採用することができる。本発明によって提供される情報の使用は、あらゆるものが想定される。

【0033】

図1は14ヶ月にわたる患者の活動データの見本を示している（シミュレートしたデータを使用して）。患者を非常に長期にわたって観察することができ、活動量のあらゆる変化を容易に見ることができる点に留意されたい。また、図示したように、日常活動の比較的大きな変化さえも、健康の全体的な印象には影響しない。ここで、グラフ10は、線11上で、時間13に対して活動カウントが一日当たりの活動的な範囲にある時間12を表示している。図2において、活動線15が9月下旬に下がる傾向を示し始めており、患者が16で示された時間に観察されているはずであることを確認している。

【0034】

図3は、患者活動データの長期的傾向を示している。この状況は、心筋梗塞（MI）後の、EF<40%の突然心臓死生存者の状況の場合もある。

【0035】

図4 A～4 Cには、薬物療法を介入させた患者の活動の傾向の見本が示されている。図4 aのグラフ20 aの場合には、線21 aは投薬の効果をほとんどまたは全く示していない。患者が観察されている時間の患者報告は、曲線21 aの高さに基づけば、おそらく状態の変化を全く示さないであろう。20 bの場合には、患者が観察される時間までに投薬が明らかな効果を示しており、グラフ20 cにおいては、線21 cは β 遮断薬の投薬の効果を全く示していない。したがって、図4 A～4 Cに示した患者活動の客観的計測は、 β 遮断薬療法の使用の間において臨床医へのフィードバックを提供できる。図4 Aは、患者活動の一時的低下を示しており、これには元のレベルへの上昇が続いている。図4 Cは、患者活動が低下したか低下したままであり、投薬量の変更が必要な場合があることを示している。

【0036】

図5 Aおよび図5 Bは、活動データを、他の患者関連データ、ここでは1日当たりの心房線維性収縮の時間とどのように調整できるかを示している。線21 dの高さと、予期される心房線維性収縮の発生の増加との明らかな相関関係に留意されたい。線維性収縮と活動の両方を追跡できる71 cなどの装置を使って、かかる対のグラフ表示を作成できるであろう。図5 Aおよび図5 Bに示したように、不整脈症状が出現している時間と患者の活動とを相関させることができることは、医師が不整脈の治療を行う際の一助となることがある。たとえば、図示したように、長期にわたって不整脈の発生または不整脈事象の蓄積を表示できる装置で、患者を監視できる場合、またはかかる特徴が本発明の装置に組み込まれている場合には、医師は直ちに、活動によって不整脈が発生するかどうかを知ることができ、これは診断情報の重要な部分である。

【0037】

図6は、比較的短期間にわたるCHF患者の、医師が判断したNYHAクラス・レベルと、縦軸に沿って時間で示されている患者の活動レベルとの対応を示している。このチャートは、7回の追跡検査用の、NYHA分類および1日当たりの活動を示している。図から分かるように、1日当たりの活動は、クラスIIIからクラスI/IIへのNYHA機能分類の改善に関連して、長期的に増加して

いると思われる。

【0038】

未処理データからの有用な情報をまとめることがどのようにして達成されるかを説明するために、24時間にわたって収集された正常な被験者からの活動カウントが示された図8をまず参照する。

【0039】

これらの信号は、圧電性結晶を使用しているペースメーカー、およびこのペースメーカーの速度を制御するために患者の活動のインジケータとして、このペースメーカー内部に設けられた加速度計から収集することができる。通常、未処理の加速度計/結晶信号はまず、帯域通過フィルタを使用して濾過されて、固定された限界値を越える交差および下回る交差の総数が2秒ごとに計算される。次に、ペースメーカーの速度がこれらの2秒活動カウントに基づいて計算される。これらの2秒活動カウントは、患者の活動に関する情報を得るためにも使用できる。心拍数および心拍数変動性(HRV)に関しては、ほとんどのペースメーカー装置が既に心拍間隔を計算する能力を有しており、長期にわたるこれらの計算された変数の変化がHRVを与える。呼吸速度、酸素飽和、血圧、体温、またはほとんどの遂行可能なあらゆる他の計測を、有用な情報を提供するために活動表示と調整することができるが、ここでは、かかる計測を容易に行うことができることを教示するために、HRVを示すに留めるが、本発明をこの1つの調整表示に限定する訳ではない。

【0040】

これらの観察は、活動と非活動とを区別するために、加速度計信号を使用するというコンセプトが、適切であり受け容れ可能であることの証拠である。

【0041】

[本発明を実施するための候補アルゴリズムの説明]

上記の考察に基づいて、1日当たりの活動レベルの値を判断するための5個の候補アルゴリズムを選択し、24時間データの大きなセットでこれらのアルゴリズムをテストした。5個のアルゴリズムの説明を以下にする。これらは例に過ぎない。最終的には、分および時間への変換をより簡単にするために、最も好適な

アルゴリズムとして、80秒ではなく60秒の期間を使用するアルゴリズムを選択した。また、1週間にわたる正常な活動周期は、特に週末には大きく変化することがあり得るので、表示を生成するに当たって、1週間の1日ごとの値を平均することが賢明であると分かった。

【0042】

ADL1：まず、40個の連続的な2秒カウントを付加することにより、80秒間の平均活動カウントを計算する。次にこの平均を限界値の1.5と比較する。平均が1.5以上であれば、80秒間を活動（ADL）とみなし、次の80秒間の平均を計算する。24時間データの終わりで、ADLとして検出された80秒ウィンドウの数を加算し、80を掛けることにより総活動時間を計算する。

ADL2：このアルゴリズムは、限界値（2.0）の選択を除いてADL1と類似である。この選択は、真のADLの検出と運転との間の関係を評価するために行った。より低い限界値はほとんどのADLならびに運転を検出し、一方、より高い限界値はより少ない運転と真のADLを検出するであろう。

ADL3：このアルゴリズムは、ウィンドウの選択を除いてADL2と類似である。日常生活の活動の典型的継続時間の演繹的な知識は有していないので、80秒ウィンドウと40秒ウィンドウとの間の性能の相違を研究するために、40秒の選択を行った。

ADL4：上記のように、ADL1、ADL2およびADL3は限界値アルゴリズムであり、変動性に基づいて、非活動を活動と区別することを意図してはいない（振幅情報のみを使用する）。ADL4アルゴリズムにおいては、まず80秒平均を計算する。0よりも大きい2秒カウントの数も記録する。80秒平均が1.0よりも大きく、80秒ウィンドウにおける少なくとも16/40の2秒カウントが0よりも大きければ、80秒ウィンドウをADLとして検出する。

ADL5：このアルゴリズムは、変動性情報を使用する更に別の方法である。80秒ウィンドウは20秒サブウィンドウに分割され、80秒ウィンドウの平均ならびに4個のサブウィンドウが計算される。80秒ウィンドウの平均が1.0よりも大きく、3/4のサブウィンドウの平均が0.3よりも大きければ（80秒ウィンドウの平均）、80秒ウィンドウをADLとして検出する。

【0043】

アルゴリズム評価

使用した24時間データは、10人の正常な被験者から収集して、開発データ・セットと確認データ・セットの2つのグループに分割した。3つの性能計測値P1、P2およびP3を、開発データ・セットの各データ・セットについて計算した。アルゴリズム・パラメータは、最も高いP1およびP2ならびに最も低いP3を達成するように調節した。これらの性能計測値は、アルゴリズムを評価するために使用する従来の感度および特異性の計測とは異なるので、これらの計測値のそれぞれを、以下で定義して説明する。

【0044】

性能計測P1

$$P1 = (\text{アルゴリズムによって検出された印付きADLの継続時間}) / (\text{被験者によって印を付された印付きADLの継続時間 (ゴールド・スタンダード)})$$

正常な被験者に、活動的であると感じたときに印を付けさせた。印付きのADL検査を終了するときに、いくつかの印付きADL事象がストップ・ゴー・ストップ・ゴー・タイプであること、すなわち、日常生活の活動の特徴である、活動の短い期間の間に安静の期間があることが分かった。印付きADLの間おける安静期間の検出についてアルゴリズムにペナルティーを課さないために、高めた心拍数（日中の安静期間中の心拍数+10bpm）と関連づけられた印付きADLのその部分のみを、印付きADLとみなした。この手順は、ゴールド・スタンダード・データを純化するものとして考えることができる。

【0045】

性能計測P2

この計測は、アルゴリズムがADLとして非活動を検出しているかどうかを確認するために使用する。全ての活動および非活動が印を付されている訳ではないので、活動と非活動とを区別するために、心拍数ベースの基準を使用した。特に、高まった心拍数（日中の安静期間中の心拍数+10bpm）と関連づけられた活動を、印付きADLとみなした。

$P2 = (\text{高まった心拍数と関連づけられたADLとして検出された総時間 (P2N)}) / (\text{ADLとして検出された総時間 (P2D)})$

【0046】

たとえば、24時間データ・セットからP2を計算するために、P2Dを、アルゴリズムによってADLとして検出された80秒活動ウィンドウの数として計算する。P2Nを計算するために、ADLとして検出される80秒活動ウィンドウに対応する80秒ウィンドウにおける心拍数をまず計算する。このウィンドウにおける心拍数が上であれば（安静時の心拍数+10bpm）、80秒活動ウィンドウは適切に検出されていると言われている。P2NとP2Dとの比が、性能計測P2である。

【0047】

性能計測P3

この計測は、ADLとしての自動車の運転の検出を削除するアルゴリズムの能力を確認するのに使用される。自動車の運転（またはあらゆる種類の揺れが多い交通機関への乗車）は、誤って肯定的な結果を得る主たる原因の一つであると思われる。この計測P3はP3NとP3Dとの比として計算され、ここで、P3Dは、正常な被験者によって印を付された運転の総継続時間であり、P3Nは、印付きの運転がADLとして検出された継続時間である。明らかに、P3が低いほど、アルゴリズムはよくなる。

$P = (\text{ADLとして検出された総運転時間 (P3N)}) / (\text{総印付き運転時間 (P3D)})$

【0048】

心拍数の計算

心拍数データを得るために、「Holter for Windows」(TM) ソフトウェア (Rozin Electronics, Glendale NYを通して入手可能) を使用して、ホルター・モニタ・システムに記憶された24時間表面ECGデータをダウンロードし、分析した。ECGデータの各鼓動（各鼓動がQRSコンプレックスの検出に対応する）を、正常鼓動、心室鼓動、上室鼓動またはアーチファクトとして分類する。全24時間の間の心拍数を計算するために、正常な（洞）鼓動の間の間隔（NN間

隔と呼ぶ)のみを使用した。

【0049】

加速度計信号を処理して、ペースメーカ速度応答について2秒ごとに未処理カウントを計算した(ACTCNT)。ACTCNTからADLの時間(分)を計算するためのアルゴリズムは以下のとおりである。

[NUMが活動カウントの総数である場合に、THRESHは、活動カウント値がカウントのSUMにおいて1と数えられるかゼロと数えられるかに関する限界値であり、DAILYCOUNTは、1日について表示される可変値である。図1～図5のグラフの場合のように表示するために、1週間のDAILYCOUNTの値が平均されて単一の点を提供するのであれば、平均値は表示されたものとなるが、更に詳細な分析のためには、平均化を使用するとしても、問題の装置が最小のメモリ容量で動作しているのではない限り、DAILYCOUNTの値は所与の週を越えて維持することが好ましいことに留意されたい。]

ステップ1. 午前12時(00:00:00)に開始、NUM ACTCNTを付加、すなわち

$$SUM = SUM + ACTCNT / NUM$$

ステップ2. $SUM > THRESH$ であれば、カウンタ(DAILYCOUNT)を増加させ、そうでなければ次のステップに進む。

ステップ3. 次の深夜12時までステップ1および2を継続的に繰り返す。

ステップ4. この日のDAILYCOUNTを保存し、ステップ1～4を繰り返す。

【0050】

平均化が長期にわたる場合には、その期間中の過去の日数に関するDAILYCOUNTの値を平均し、その平均を表すより大きい値、AVDAILYCOUNTをその期間について定めれば、値AVDAILYCOUNTを表示できる。

NUMおよびTHRESHは1バイトでプログラム可能。

推奨値はNUM=30、THRESH=45である。

必要メモリ：

NUM=30については、DAILYCOUNTは最大値1440を有すること

ができ、毎日2バイトの記憶を必要とするであろう。

総メモリ：1日当たり2バイト（425日に850バイト）

【0051】

ソフトウェア・アルゴリズムおよび印刷

ステップ1. $ADL DAY = DAILY COUNT \cdot NUM \cdot 2 / 60$

ステップ2. $ADL = \text{平均}(7 \text{連続} ADL DAY)$

「長期臨床傾向」に示したようにADLを毎週グラフ化

Y軸の名称：「一日当たりの患者活動の総時間」

Y軸の目盛りラベル：「0 2 4 >6」時間

【0052】

アルゴリズム評価

上記のように、5個の候補アルゴリズムのそれぞれを、開発データ・セットにおける5個のデータ・セットと、計算された3個の性能計測P1、P2およびP3のそれぞれに適用した。アルゴリズム・パラメータは、P1およびP2を最大化し、P3を最小化するように変更した。これらの5個の正常値のそれぞれに関するP1、P2およびP3の値と簡単な説明は、表2に示す。アルゴリズムの開発に続いて、アルゴリズムを確認データ・セットに適用し、処理を繰り返した。表3は、確認データ・セットに関する性能計測を示している。性能計測の有用性は、異なったアルゴリズムの比較のみに限定され、感度および特異性の完全な計測として使用することを意味してはいない点に留意することが重要である。

【0053】

方法の項で詳述したように、5個の候補アルゴリズムのそれぞれを、開発データ・セットにおける5個のデータ・セットと、計算された3個の性能計測P1、P2およびP3のそれぞれに適用した。アルゴリズム・パラメータは、P1およびP2を最大化し、P3を最小化するように変更した。これらの5個の正常値のそれぞれに関するP1、P2およびP3の値と簡単な説明は、表2に示す。アルゴリズムの開発に続いて、アルゴリズムを確認データ・セットに適用し、処理を繰り返した。表3は、確認データ・セットに関する性能計測を示している。性能計測の有用性は、異なったアルゴリズムの比較のみに限定され、感度および特

異性の完全な計測として使用することを意味してはいない点に留意することが重要である。

【表1】

	P 1	P 2	P 3
ADL 1	7 0 %	8 6 %	2 8 %
ADL 2	6 2 %	9 1 %	2 0 %
ADL 3	6 0 %	8 9 %	2 0 %
ADL 4	7 2 %	8 6 %	4 2 %
ADL 5	6 5 %	8 7 %	3 6 %

P 1 : 印付きADL活動を検出するアルゴリズムの能力

P 2 : 心拍数の増加と関連づけられた活動を検出するアルゴリズムの能力

P 3 : 自動車の運転を検出するアルゴリズムの能力

表2：開発データ・セットに関する性能計測

【表2】

	P 1	P 2	P 3
ADL 1	7 2 %	8 0 %	2 4 %
ADL 2	6 6 %	8 5 %	1 4 %
ADL 3	6 3 %	8 4 %	1 4 %
ADL 4	7 4 %	8 0 %	3 6 %
ADL 5	6 6 %	8 0 %	2 8 %

表3：確認データ・セットに関する性能計測

【0054】

これらの結果から、いくつかの観察を行うことができる。アルゴリズムの目的がP 1およびP 2を最大化してP 3を最小化することであるとすると、表3から、アルゴリズムADL 1およびADL 2が最もこの基準を満たすことが明らかである。ADL 1とADL 2との間の唯一の相違は、限界値パラメータであり、ADL 1は限界値1. 5を有し、ADL 2は限界値2. 0を有する。高い限界値（ADL 2）は感度の低下（P 1はADL 2についての方が低い）につながるが、特異性は高まる（P 2はADL 2についての方が高い）ことが予期される。AD

L2とADL3との間の唯一の相違は、ウィンドウの選択である（ADL2は80秒ウィンドウを使用し、ADL3は40秒ウィンドウを使用した）。これらの結果に基づくと、ウィンドウを80秒から40秒に低下させても、性能計測には最小の影響しかないと思われる。これは、ほとんどのADLが40秒よりも長い場合があったからであろう。変動性アルゴリズムは、限界値タイプのアルゴリズムよりも運転を検出しないとは思われない。これは、運転の変動性は2秒データでは明らかであるものの、データが80秒間で平均されるときには要因にならないことがあるという事実のためであろう。表3は、確認データ・セットの性能を示している。確認データ・セットからの結果は、開発データ・セットから行った観察と一致している。

【0055】

これらの観察に基づいて、ADL1（基本的にはADL2と同じ）アルゴリズムは、このアルゴリズムが印付きADL活動について最高の感度を有するので、選り抜きのアルゴリズムとして選択された。偶然に、このアルゴリズムは、最も少ない実施の複雑さと関連づけられている。

【0056】

正常者と心臓疾患患者との間のADL比較

データ収集の項で説明したように、24時間活動および心拍数データを、正常の研究の一部としての10人の正常被験者に加えて、EXACT研究の一部として10人の心臓疾患患者から収集した。かかるデータを、16週間にわたって各患者から7回収集した。しかし、正常な被験者からのようには、詳細な1日のデータを患者からは収集しなかった。患者からの24時間EXACTデータは、正常な被験者からのデータに施される種類の分析には結びつかないが、これらのデータを、2つの異なる方法におけるアルゴリズム性能を研究するために使用した。

【0057】

患者からの24時間心拍数データおよび活動データからそれぞれ構成される30個のデータ・セットを、アルゴリズムADL1を用いて分析した。24時間追跡検査の初めに、各患者は10分間の安静期間があり、6分間の歩行テストを受

ける。これら2つの事象のそれぞれに、DR180ホルター装置を使用して印を付ける。これらのデータに基づいて、29/30の歩行活動(6分間歩行)が良好に検出され、30の安静期間は全く検出されなかった。このアルゴリズムによって検出されなかった唯一の活動エピソードは、基本的評価である、患者2からの6分間歩行である。データを密接に検査すると、この患者は非常にゆっくりと歩いていた(1分間に40歩)ことが分かった。しかし、それに続く追跡検査中に、同じ患者からの6分間歩行が適切に検出されたが、これは、1分間に40歩よりも速く歩いたからである。

【0058】

心臓疾患患者からの24時間データを使用する更に別の方法は、心臓疾患患者からの1日当たりの総ADLを、正常な被験者と比較することである。図14は、10人の正常な被験者のそれぞれに関する1日の活動(時間:分)と、心臓疾患患者からの30個のデータ・セットとを示している。正常な被験者の平均の1日当たりのADLは4時間51分であり、心臓疾患患者の1日当たりのADLである2時間10分よりも遙かに長かった。この結果は予期しないものではないが(正常な被験者は心臓疾患患者よりも活動的であるものと予期される)、正常な被験者は年齢が一致しなかったが、このことがアルゴリズムの「現実度チェック」となる訳ではない。事実、活動に基づいて正常な被験者を心臓疾患の被験者と区別できることは、アルゴリズムの望ましい属性であると主張してもよいであろう。

【0059】

一般的アプローチ

このアルゴリズムは、2秒間隔に関する濾過された活動カウントを受け容れる。前述のように、これは、動く度にカウントを計測する加速度計などのセンサからの帯域通過データである。異なった前処理を必要とする様々な形式の活動センサを使用することができるであろう。たとえば、3軸加速度計を使用する場合には、受け容れることができる動作の特定平面外で起きる活動を除去するか無視することができるので、患者の上下の動作はカウントされるが、横の動きはカウントされないことがある。代替的に、十分な大きさの動作または衝撃を示す単一の

出力における大きな偏位のみを採用することもでき、それによって小さい動作は計算から除外される。応力または圧力による共鳴マイクロ電子ビーム・センサにおける変化から動きが検出される場合には、異なった前フィルタリング・スキームを同様に採用しなければならない。基本的なことは、短期間のうちにセンサが感知する動作または変化の量に関する、大まかな絶対値の範囲を与えるカウントを生成するためのメカニズムを採用することであり、次にこの値を平均するか、そうでなければ、もっと長い期間にわたって収集された他の短期的活動値と比較することである。好適な実施形態において、利便性のために、短期については2秒を使用し長期については1分を使用した。たとえば、2分の長い期間には1秒短く、30分の長い期間には30秒短くするなど、あらゆる曖昧に類似の対になった時間を使用することができるであろう。より激しい活動についてはスペクトルの赤の側に寄って、より激しくない活動については青の側によって、あるいはその逆に表示する、1時間当たりの活動カウントに関する値を備えた表示色または立体的表示を作るために、長い期間を日中の時間に対応させることさえでき、それによって1日のチャートを提供する。

【0060】

これら全ての変更およびそれ以外の変更は、当然、当業者によって想起されるであろうが、心臓病患者には妥当な1分当たり1.5カウントの値の、単一軸加速度計または圧電性結晶を使用することが、完全に受け入れ可能であることが分かった。心臓病患者の活動量は、一般的に平均値が非常に低く、CHF患者の場合には、小さな活動であっても拾いたいと思う。我々の研究は、健康な人の数分間にわたる1分当たり95歩の歩行の活動レベルは約23であることを示したが、1分間60歩では、平均カウントは歩行1分当たり5または8カウントである可能性が高い。CHF患者は1分を超える歩行を行うことは少ないので、ほぼ全ての2秒の期間がゼロ活動信号を記録することが予期され、これは実験を通して裏付けられた。しかし、選択した短い期間がより長い、活動センサが使用したものよりも感度がよければ、より大きいカウントが期待され、おそらく、我々が1分間当たり平均1.5カウントとして選択したよりも高い除外レベルでの調整が必要となるであろう。不要な実験の必要なくして、この値に対する同様の調整

も、この明細書を読む者には想起されるであろう。

【0061】

したがって、一般的に、好適な実施形態においては、24時間における活動的な1分間の数を発見するために、各2秒間について未処理の活動カウントが定められる。ADLを行う患者を捉えるために、1分における2秒期間のそれぞれに関する1.5活動カウントの平均を使用する。よって、短い期間の数で割った1分間の活動カウントの合計が1.5よりも大きければ、これらの短い期間を含む分は「活動的」とであると判断する。そして、これを24時間の期間についても行って、チャート化可能なデータ・ポイントを得るために、活動的期間を加算する。平均または最大値を取るなど、平均化以外の何らかの数学的関数を使用することもできるが、これらは受け容れることは可能であるものの、あまり好ましくはない。所望であれば平均に代えるために、当業者の技術の範囲内で、他の多数のよく知られた数学的関数を使用することもできるであろう。

【0062】

したがって、一般的に、短い期間（2秒間隔など）の数に基づいて、患者が第1の長い期間の間に活動的であると判断されるものと推測しているので、医学的に認識された患者の機能的状態に対応する、より長い期間の活動の臨床的に貴重なデータ・セットを定めることができる。好適なアルゴリズムにおいて、利用可能なデータを純化して、容易に使用可能な表示を生成するために、上記の第1の長い期間よりも更に長い2つの期間を採用した。好適な実施形態において、第1の長い期間よりも長い期間は1日である。したがって、1日における活動的な第1の長い期間の数は、容易に記録することができ、1日の期間における時間のパーセンテージまたは時間数として表示できる。最も好適な実施形態においては、患者の活動は1週間にわたって通常は非常に変動し易いため、また、データの大きいセットについてより小さい表示を使用することができるので、毎日定められた値を1週間にわたって平均しており、それによって、更に有用な情報と確信するものを表示することが可能になっている。

【0063】

これは紛らわしくなり得るため、1分間にわたる2秒カウント・セットに関す

るコンセプトの応用の詳細な説明に、以下の例を使用する。

例 1.

$cs = \text{カウント} / 2 \text{ 秒間}$

cs が、1 分間における各 2 秒の期間についてのカウント値を含むセットの要素であれば、すなわち、

[0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 15, 30, 32, 10, 2, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 2, 1, 0, 0, 0, 0]

であれば、次に平均値（要素の値の合計を 30 で割った値）、次にその分に関する値は約 2.7 であり、これは切り捨てポイントに使っている 1.5 よりも大きいので、この分については正の活動的値が記録される。

例 2.

$cs = \text{カウント} / 2 \text{ 秒間}$ であり、かつ

cs が、1 分間における各 2 秒の期間についてのカウント値を含むセットの要素であれば、すなわち、[0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 1, 5, 3, 2, 0, 0, 0, 0, 2, 8, 0, 0, 0, 0, 3, 0, 1, 0, 0] であれば、平均値（要素の値の合計を 30 で割った値）はその分については 1 よりも小さいので、その分については負またはゼロ活動属性が記憶される。

【0064】

所望の表示の種類に応じて、データの何れかのサブセットまたはその全てを含む埋め込まれた装置監視活動データからのデータを、ここで説明している方法で、遠隔計器で伝えるか、あるいは通信で伝達することができる。1 週間にわたって平均された 1 日における活動量の表示は、図 1～図 5 に示したグラフに類似の月数についてモニタ上で行うことが好ましい。また、このデータは保管用に印刷して、患者のファイルを参照することにより後に使用することができる。

【0065】

本発明によって提供される情報には、多くの改変を行うことができる。一つには、患者を運動療法に従わせたり、医師を呼ばせたりするために、患者警報を鳴らすことができる。今日では、小型の会話生成回路を備えた小型で停電力な圧電

スピーカが数多くあり、安価である。ここでデータは、患者が運動療法に従わなかったり従えなかったりしたことを示す場合には、医師が設定して装置にプログラムした活動目標を達成しない程度に基づいて、実際に患者に語りかけ、「トレッドミルに乗る時間です」とか「医者にかかる時間です」などというようなことを話すことができるであろう。ブザー、シェーカーのような付加的な患者信号、あるいは電気ショックさえも、患者の注意を引きつけるために設けることができるであろう。既に述べたように、特定の活動パターンが開発されつつあり、この装置を薬物ポンプに含めていれば、患者が投薬される薬物を患者の活動レベル、その下降または上昇斜面の角度、またはこの活動データ・セットに基づいて判断可能な他の特徴に基づいて調節することができる。

【0066】

また、装置が、自動起動機構を介してまたは事象記録の患者の作動を介して、検知された不整脈を記録するのであれば、このデータを、活動レベルに対する一時的対応の示唆と共に報告することができる。これによって、不整脈が安静中また活動中の何れに起きたのかを医師に伝えることができる。ここで参照することにより本明細書に援用した、不整脈監視の背景技術には、米国特許第5,113,869号、第5,313,953号および第5,086,772号などがある。また、参照することにより本明細書に援用したのは、自動的または患者の作動の両方により不整脈事象の記録を起動することに関する米国特許第4,086,916号、第5,404,877号および第5,012,814号である。

【0067】

更に別の、それほど好適ではない実施形態は、活動データを収集するために、患者の身体に結びつけるか他の方法で固定した外部装置を使用することであるが（分単位の時間が活動的と呼ぶにふさわしいかどうかを決定するための、所定の値に対する何らかの調節が当然に必要）、患者が従うことの困難さや、安らぎを得ることの困難さを考えると、埋め込み式が最も有効であると思料する。

【0068】

本発明の教示に関する多くの変更はその範囲内に入ると思われるが、本発明は特許請求の範囲によってのみ限定される。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、本発明の好適な実施形態に従った、長期にわたる時間と活動カウントとを比較しており、長期にわたる患者の状態の様々な変化を説明するのに用いられるグラフである。

【図2】

図2は、本発明の好適な実施形態に従った、長期にわたる時間と活動カウントとを比較しており、長期にわたる患者の状態の様々な変化を説明するのに用いられるグラフである。

【図3】

図3は、本発明の好適な実施形態に従った、長期にわたる時間と活動カウントとを比較しており、長期にわたる患者の状態の様々な変化を説明するのに用いられるグラフである。

【図4】

図4 Aないし図4 Cは、それぞれ活動と時間とを比較したグラフである。

【図5】

図5 Aは、心房線維性攣縮と時間とを比較した同じ時間軸を用いたグラフであり、図5 Bは、日常生活の活動と時間とを比較した同じ時間軸を用いたグラフである。

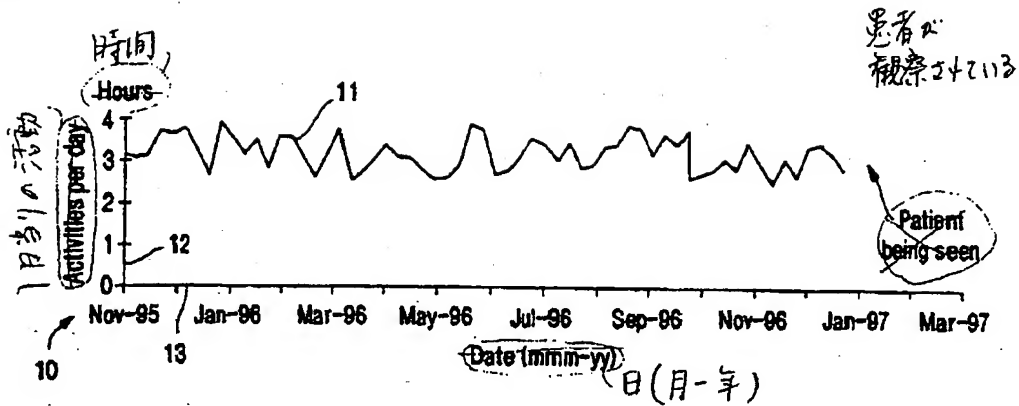
【図6】

図6は、長期にわたる患者活動と共にNYHAクラスを示したグラフである。

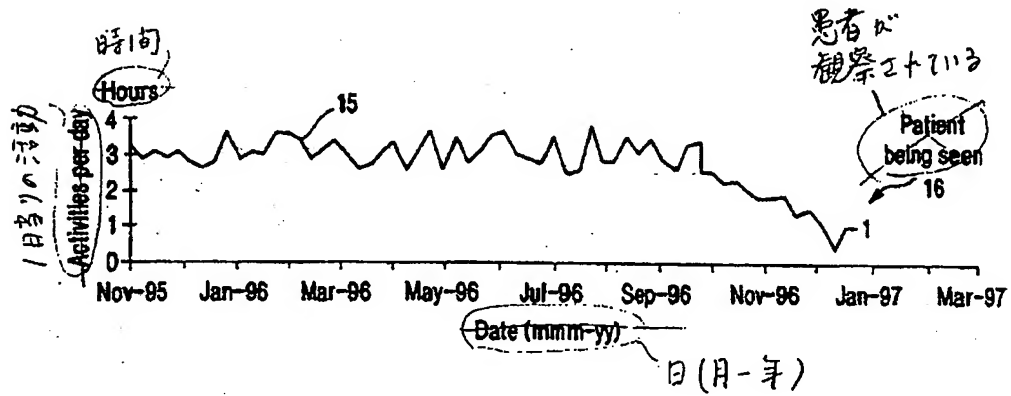
【図7】

図7は、線B Lの右側に、身体内に3つの埋没物を有する患者の身体の内部を示し、埋め込み式装置との通信のための外部プログラマを示した図である。

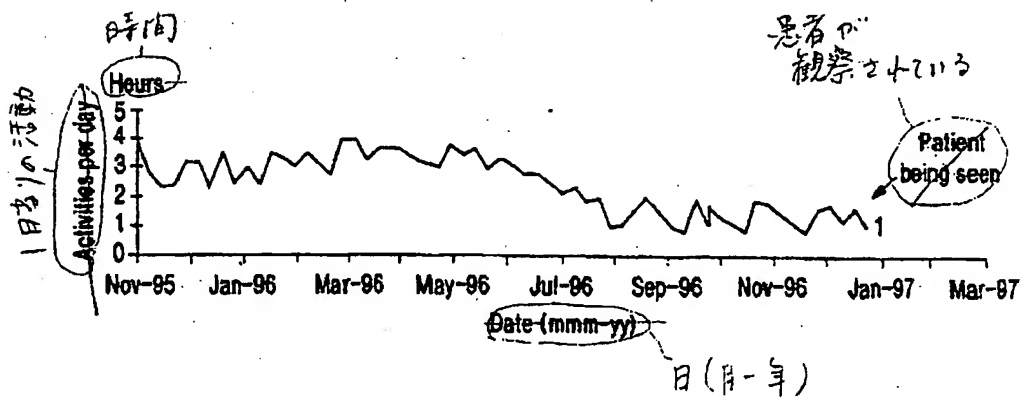
【図1】



【図2】



【図3】



【図4】

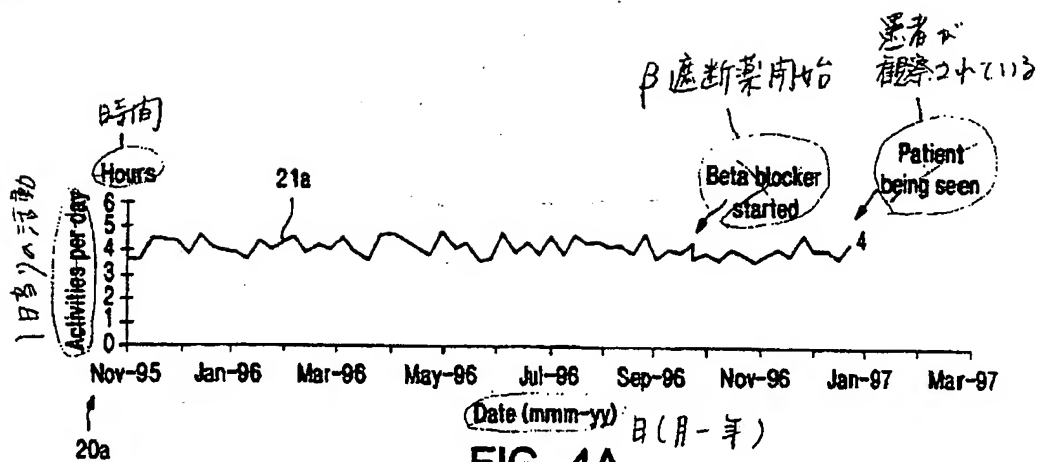


FIG. 4A

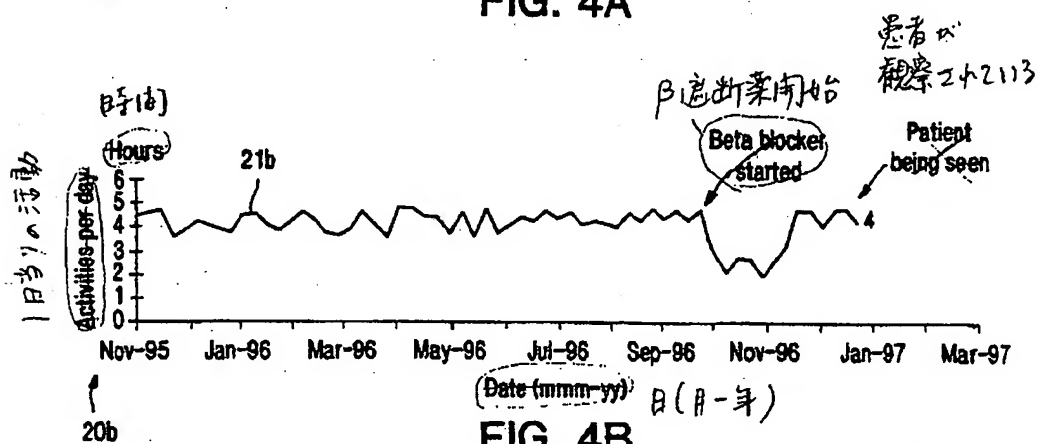


FIG. 4B

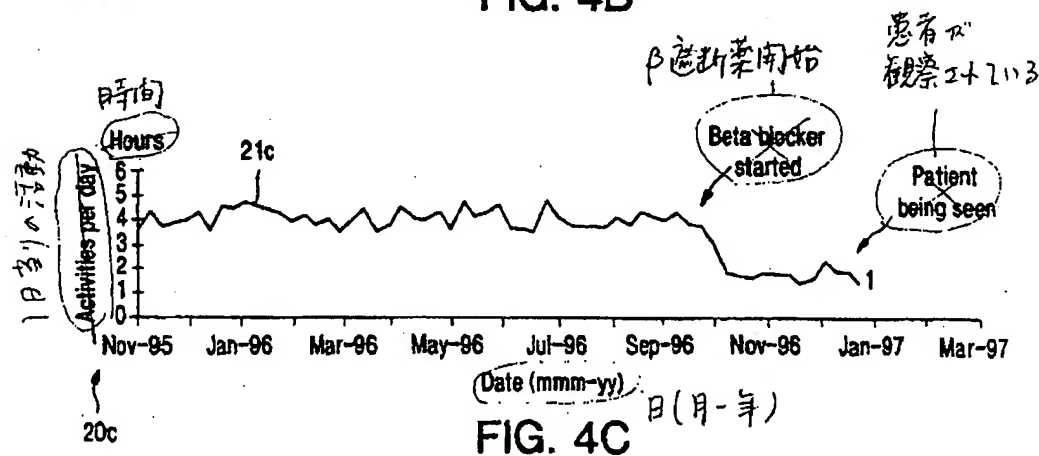
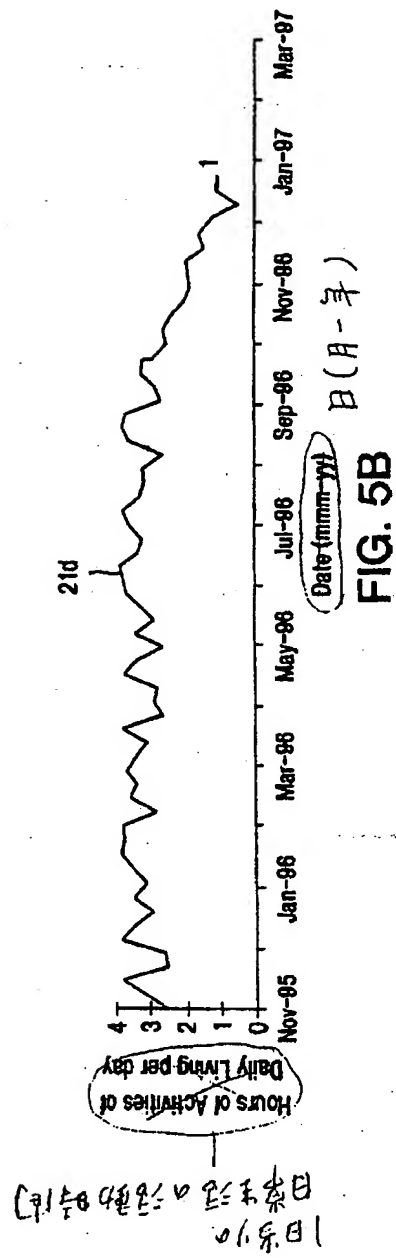
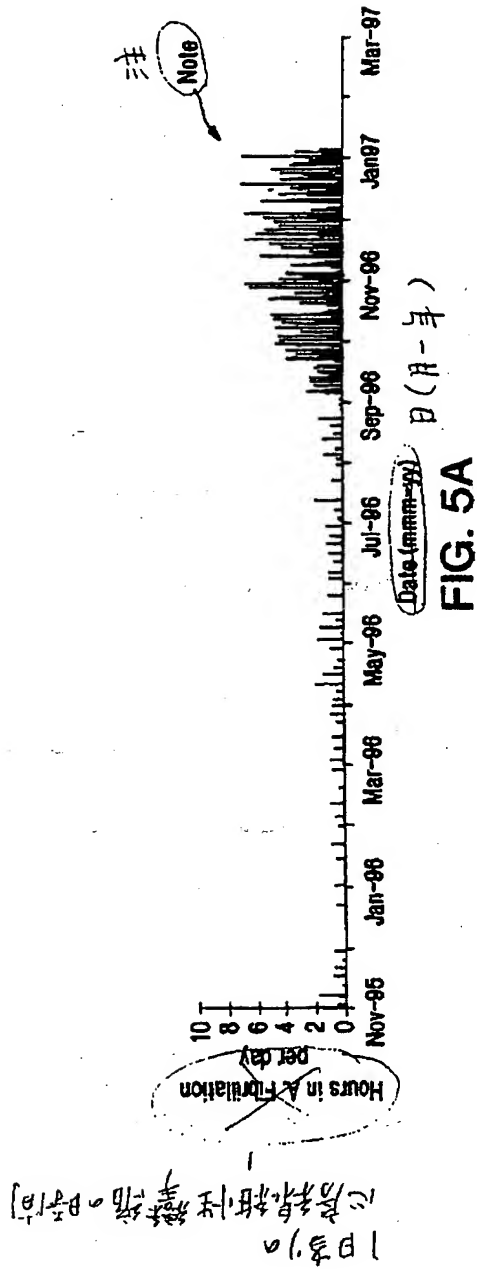
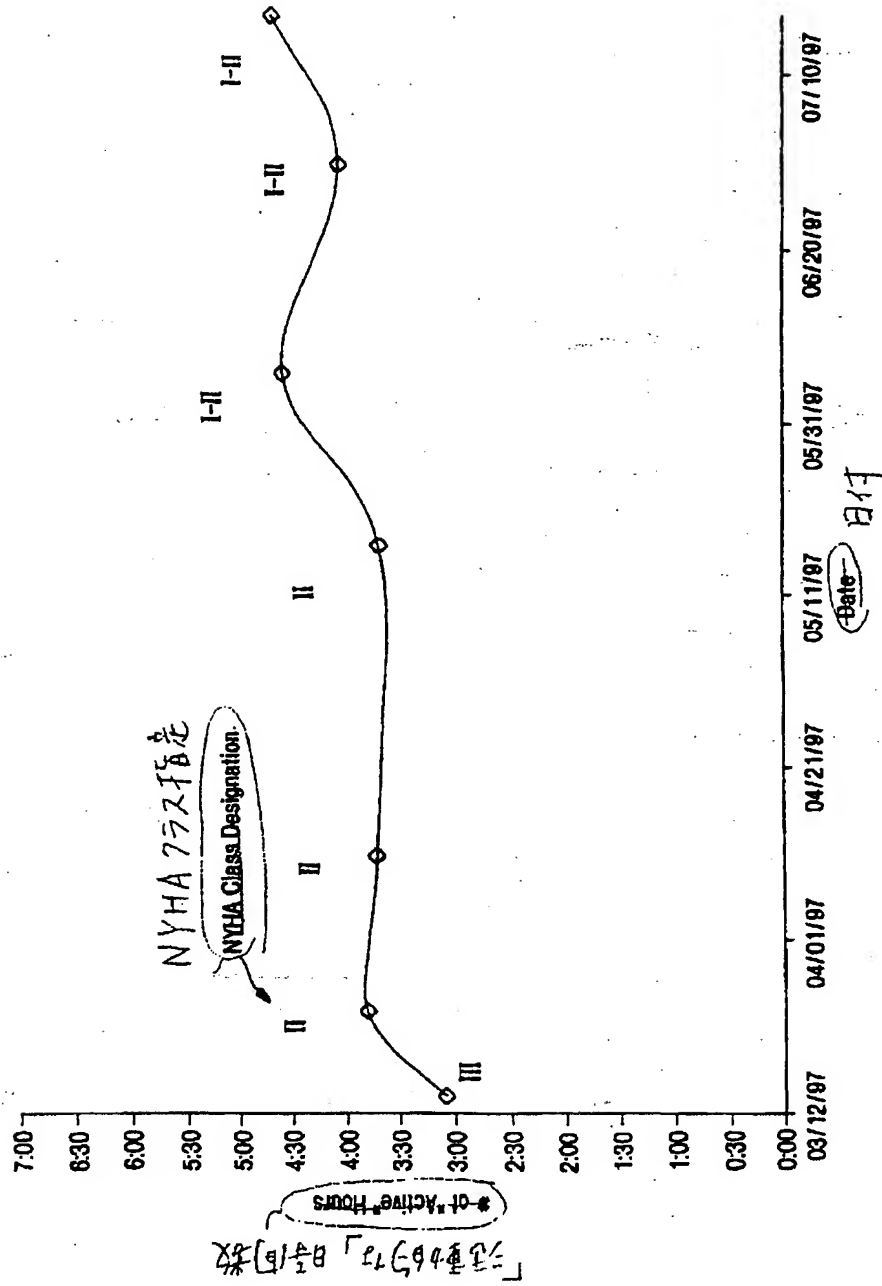


FIG. 4C

【図5】



【図6】



【図7】

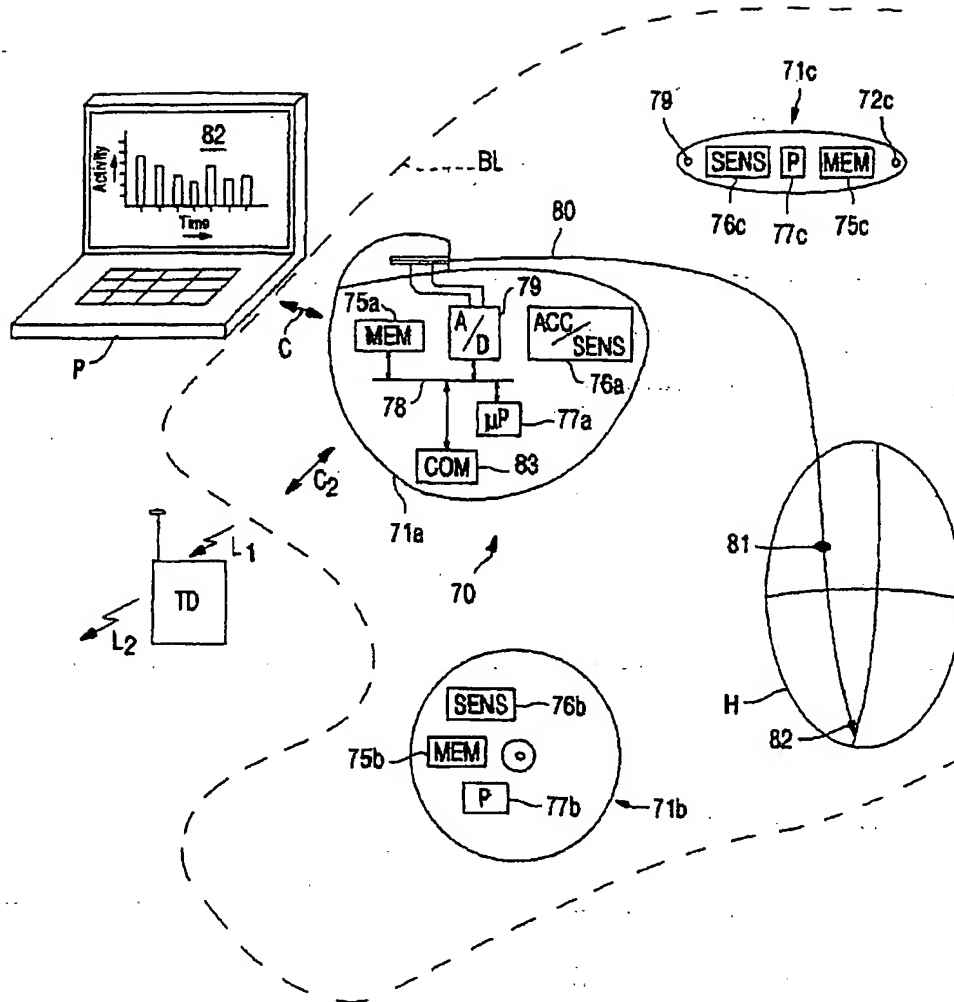
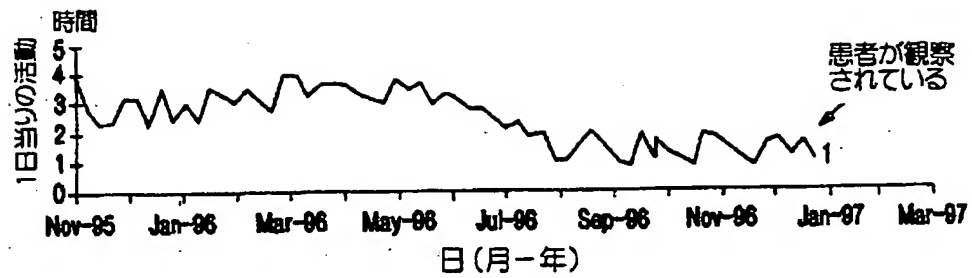


FIG. 7

【補正方法】変更

【補正内容】

【図3】



【手続補正4】

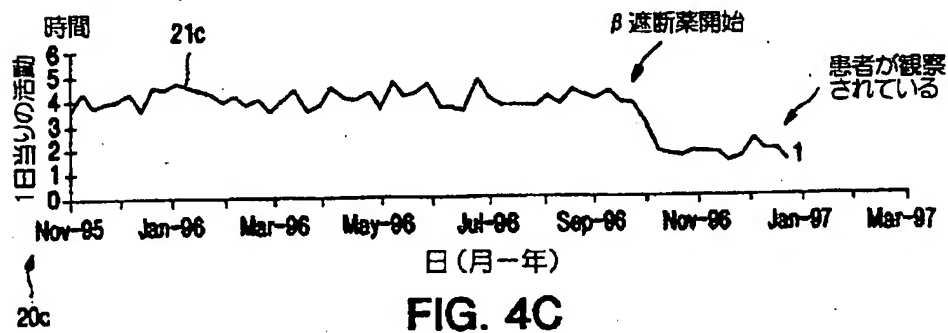
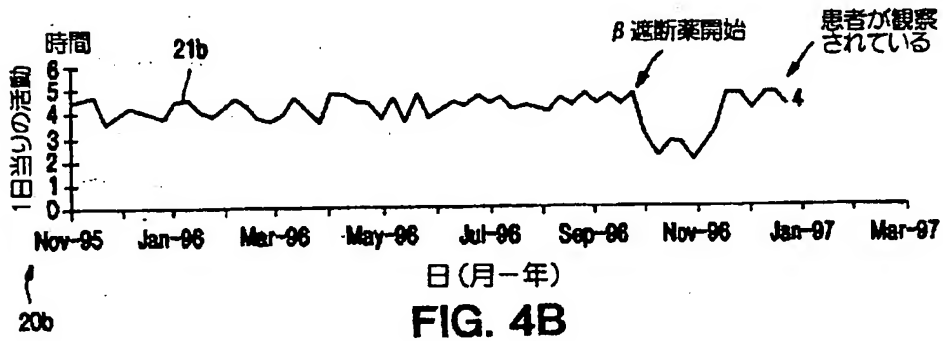
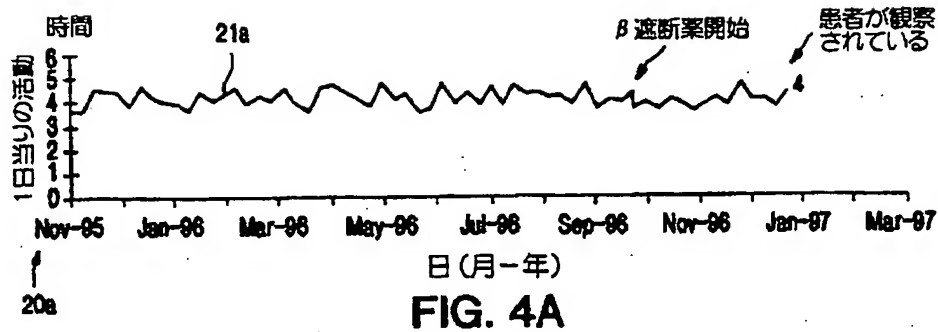
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図4

【補正方法】変更

【補正内容】

【図4】



【手続補正5】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図5

【補正方法】変更

【補正内容】

【図5】

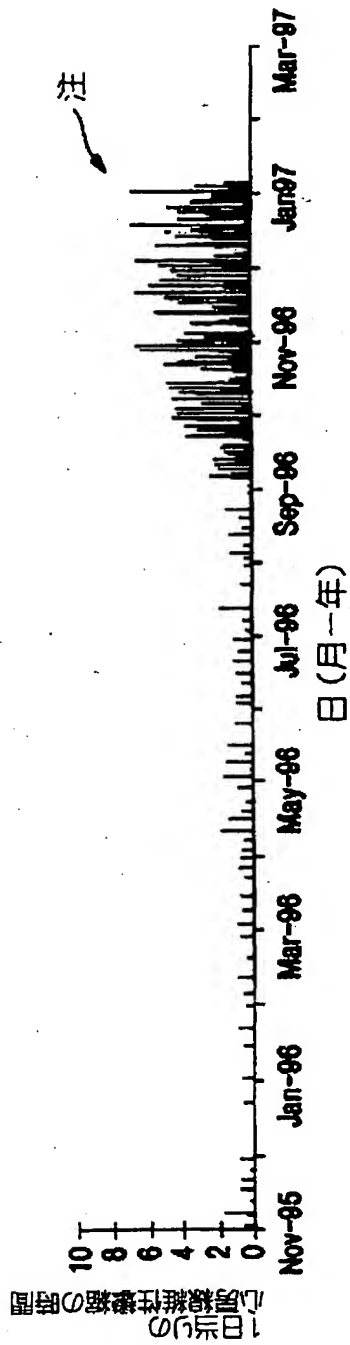


FIG. 5A

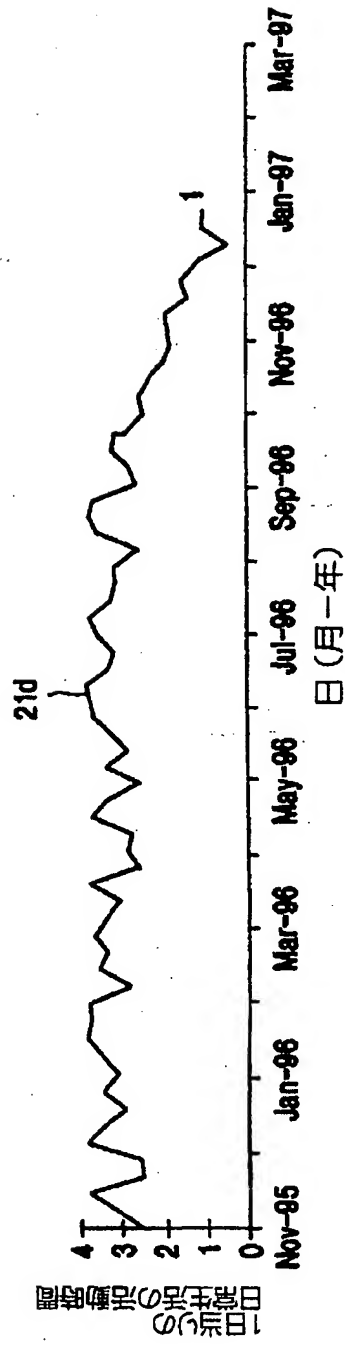


FIG. 5B

【手続補正6】

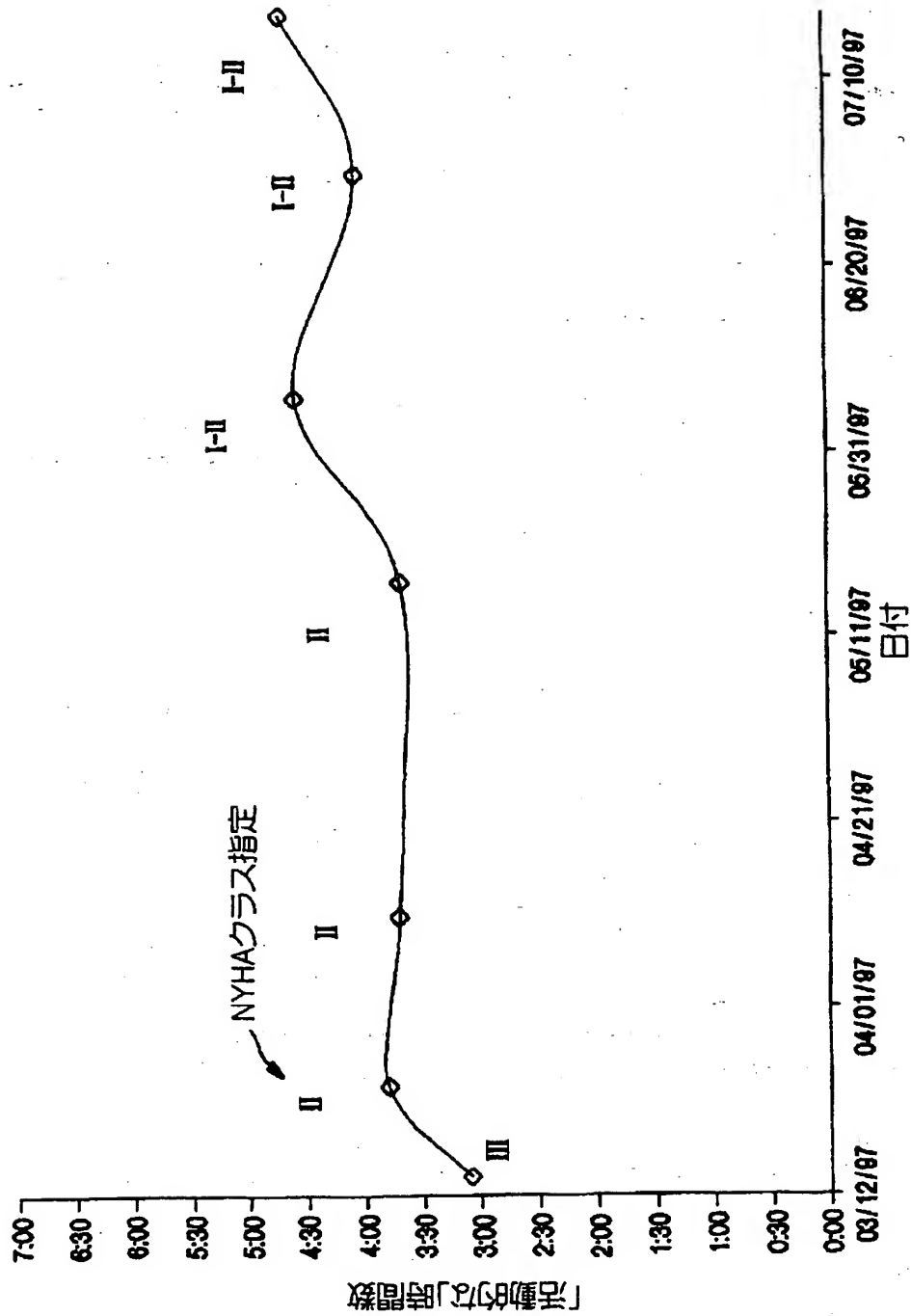
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図6

【補正方法】変更

【補正内容】

【図6】



【手続補正書】

【提出日】平成12年11月28日(2000.11.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正内容】

【発明の名称】 患者の機能状態追跡用の埋め込み式医療装置

【特許請求の範囲】

【請求項1】 値を表示して、その時点で患者の機能的状態の評価を行うことができることにより、患者の機能的状態を追跡するのに有用な埋め込み式医療装置（71a）において、

活動カウントを感知する活動センサ（76a）と

前記活動カウントを圧縮するための処理手段（77a）と、

を含み、

前記処理手段は、

第1の所定の長さを有する多数の第1の時間間隔のそれぞれにおいて発生する多数の前記活動カウントを加算する合計手段と、

前記第1の時間間隔の所定数の連続した時間間隔の活動カウントの平均値を計算する平均手段と、

前記平均値が所定値よりも大きい場合に、カウント値をメモリ手段に記憶する記憶手段と、

前記記憶されたカウント値の表示のために、第1の表示値を計算し、前記第2の時間間隔の間の前記記憶された値の合計を表す前記第1の表示値を記憶する計算手段と、

を含むことを特徴とする埋め込み式医療装置。

【請求項2】 第2の表示値を表示する表示手段（82）に、前記第1の表示値のうち多数の表示値を提供する手段を更に含み、前記第2の表示値は前記第1の表示値のうちの前記多数の表示値の合計である請求項1に記載の装置。

【請求項3】 前記埋め込み式医療装置（71a）は、前記メモリ手段（75a）内の警報フラッグ値をチェックすることに基づいて有効になるように機能できる警報手段を有し、前記処理手段（77a）は、前記第1の表示値が所定の警報値の所定の関数であるかどうかを反復的に判断し、前記判断の結果を記憶し

、前記判断の結果に基づいて前記警報フラッグ値を設定する手段を更に含む請求項1に記載の装置。

【請求項4】 前記警報フラッグ値が所定の警報フラッグ作動値に等しいときに作動される患者警報インターフェイスを更に含む請求項3に記載の装置。

【請求項5】 前記患者警報インターフェイスは可聴音生成器である請求項4に記載の装置。

【請求項6】 前記可聴音生成器は、理解可能な会話を生成するように適合されている会話生成器手段を含む請求項5に記載の装置。

【請求項7】 前記処理手段(77a)は、前記第1の表示値が活動レベルのプログラム可能なパターンと一致するかどうかを更に判断し、かかる変化を示すフラッグを設定するように適合されている請求項1に記載の装置。

【請求項8】 前記メモリ手段(75a)からデータを受信する手段を有し、表示を生成する表示処理手段を更に有する医療情報表示システム(82)であって、前記表示は前記第2の時間間隔にわたって変化する前記第1の表示値を提供する、請求項1または請求項3乃至請求項7の何れかに記載の装置と共に使用する、医療情報表示システム。

【請求項9】 前記医療情報表示システム(82)の前記表示処理手段は、前記第1の表示値の前記表示が、中間時間における単一の値によって表されるように、前記中間時間にわたって全ての前記第1の表示値を平均するように更に適合されている請求項8に記載の装置。

【請求項10】 前記医療情報表示システムは、前記第1の表示値の表示を含む前記埋め込み式医療装置から患者データを受信する受信装置を更に含み、それに続く表示のための、前記第1の表示値の前記表示の遠隔装置への通信を可能にする通信システムへの通信リンクを有する請求項8に記載の装置。

【請求項11】 前記医療装置のハウジングは、前記医療装置が埋め込まれる患者の追加の生理学的パラメータの値を計測して、それから計測出力を生成する付加的なセンサ手段を更に含み、前記記憶手段は、前記第1の表示値に一時的に関連した、前記付加的センサ手段の出力から得た付加的な生理学的計測値を記憶する請求項1に記載の装置。

【請求項12】 前記付加的センサ手段は、不整脈、安静期間中の不整脈、安静期間中の呼吸速度、呼吸速度、安静中の異常な呼吸症状の発生、安静中の洞調律の変化、心拍数の可変性、血圧、STセグメント変動、血液酸化度、体温を含むあり得るセンサ信号のセットから得られる信号の何れかを含む生理学的信号を感知し、前記メモリ手段に記録するように適切に適合されている請求項11に記載の装置。

【請求項13】 活動レベルを判断する活動センサを有する埋め込み式医療装置（IMD）（71a）において、

第1の時間単位にわたって、前記IMDの前記活動センサ（76a）によって生成される活動カウントを追跡する手段と、

前記第1の時間ユニットの連続的な時間ユニットの間に発生する、前記活動カウントの平均を計算する手段と、

前記平均が所定の限界値に対して所定の関係を有する場合に、所定値を記憶する手段と、

前記第1の時間単位よりも大きい第2の所定の時間にわたって生成される、前記所定値の合計を記憶する手段と、

を含むことを特徴とする埋め込み式医療装置。

【請求項14】 不整脈の事象を検出し且つ記録する手段を更に含み、前記所定値の前記合計が、前記合計の値の記憶とほぼ同時に近いところで、前記検出し且つ記録する手段によって検出され且つ記録されることがある、あらゆる不整脈の事象に対する一時的関連性に関する示唆と共に記憶される請求項13に記載の埋め込み式医療装置。

【請求項15】 活動を判断する活動センサ（76a）を有する埋め込み式医療装置（71a）において、

前記活動センサによって感知される活動に基づいて、第1の所定の時間におけるカウント値を判断する手段と、

所定の第2の時間内に発生する前記第1の時間のうち全ての連続する時間における各前記カウント値を平均し、それから平均カウント値を生成する処理回路（77a）と、

前記平均カウント値が所定の値よりも大きい場合に、各前記所定の第2の時間における前記平均カウント値に関する正の活動値を記憶するメモリ手段(75a)と、

を含むことを特徴とする埋め込み式医療装置。

【請求項16】 前記処理回路(77a)は、全ての前記正の活動値の合計を記憶する手段を含む請求項15に記載の埋め込み式医療装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【背景】

患者の様々な医学的状態を監視するために、埋め込み式および体外式両方の多数の装置が使用されてきた。心臓病患者用によく知られているのはホルター・モニタであり、これは、24時間にわたって幾分か不安定な心電図の監視を可能にするものであり、この心電図は、患者の通院では発見または確認され難い律動の異常を発見するために、医師が読み取ることができる。多数の他の装置が、心電図の記録および様々な他の健康関係の患者パラメータおよび更に装置の性能パラメータさえも維持する能力を改良してきた。現在では、ペースメーカーおよびカーディオバータ/デフィブリレータ、また更に非治療的監視装置でさえも、いくつかの記録を維持してかかるデータを報告することができる。非治療的監視用の埋め込み式医療装置の例は、Yomtov他に発行された米国特許第5,313,953号および第5,411,031号ならびにHolsbach他、の第5,312,446号などにおいて見ることができる。Nolan他の米国特許第5,404,877号は、かかる装置が患者警報を発することさえできることを開示している。これらの特許は全て、埋め込み式装置の分野において現在できることに関する情報を提供しているという点で、上記で言及することにより本明細書に含めた。

【0002】

現在の世代のペースメーカーおよび埋め込み式のデフィブリレータ/カーディオバータは、患者/装置システムに関してフィードバックを臨床医に提供するために、異なった種類の情報を記憶する能力を有する。記憶される情報の例は、不整

脈診断、歩調し感知した事象のヒストグラム、電位図および誘導インピーダンスの傾向を含む。かかる情報は、装置のプログラミングを最適にすることだけでなく、患者の不整脈の状態や他の状態の管理においても有用である。本発明は、機能的状態モニタとして使用する患者活動の監視に焦点を当てるが、埋め込み式装置から入手可能な追加情報を補助として使用することもできるであろう。

【0003】

しかし、これまでのところ、文献は、活動情報をどのように使用するかについての十分な説明を欠いている。この分野においては多大な思考が為されてきたが、患者活動状態を追跡するための十分な方策を生み出すことに成功したものはない。現在ある文献におけるこのような思考のいくつかの例は以下のとおりである。

Walsh J.T., Charlesworth A., Andrews R., Hawkins M., and Cowley A.J. "Relation of daily activity levels in patients with chronic heart failure to long-term prognosis", *Am J Cardiol*, 1997, 79: 1346-1369.

Rankin S.L., Brifa T.G., Morton A.R., and Hung J., "A specific activity questionnaire to measure the functional capacity of cardiac patients", *Am J Cardiol* 1996, 77: 1220-1223.

Davies S.W., Jordan S.L., and Lipkin D.P., "Use of limb movement sensors as indicators of the level of everyday physical activity in chronic congestive heart failure", *Am J Cardiol* 1992, 67: 1581-1586.

Hoodless D.J., Stainer K., Savic N, Batin P., Hawkins M. and Cowley A. J., "Reduced customary activity in chronic heart failure: assessment with a new shoemounted pedometer", *International Journal of Cardiology*, 1994, 43: 39-42.

Alt E., Matula M., Theres H., Heinz M. and Baker R., "The basis for activity controlled rate variable cardiac pacemakers: An analysis of mechanical forces on the human body induced by exercise and environment", *PAC E*, vol 12, Oct, 1989.

Lau C.P., Mehta D., Toff W.D., Stott R.J., Ward D.E. and Camm A.J., "L

imitations of rate response of an activity sensing rate responsive pacemaker to different forms of activity", PACE, vol. 11, Feb 1988, および

Lau C.P., Stott J.R.R., Zetlin M.B., Ward A.J., and Camm A.J., "Selective vibration sensing: a new concept for activity-sensing rate-responsive pacing", PACE, vol. 11, September, 1988. Matula M., Schlegl M., and Alt E., "Activity controlled cardiac pacemakers during stairwalking: A comparison of accelerometer with vibration guided devices and with sinus rate", PACE, 1996, vol 19, 1036: 1041.

動物の活動を追跡するために使用できる活動センサを開発するためにいくつかの努力がなされてきた。例えば、人に馴れた動物の運動を評価するのに使用するための運動検出システムは、国際公開第97/24027号に開示されている。このシステムは、動物の体外に取り付けて、体内の運動センサ内で生じる電圧状態の変化を追跡することによって運動を検出する。しかし、このシステムは、異質の活動の読み取りを補償する手段を含んでいない。人間の患者の物理的な活動を追跡するように設計されたシステムにおいては、このタイプのフィルタリングのメカニズムは、例えば、自動車に乗っているときに検出可能な運動を除去するために望ましい。

【0004】

【特定情報の使用】

正常な日常活動を行う能力は、患者の機能的状態の重要な指標であり、改善された患者の生活の質に関連する。日常生活の活動（ADL）を行う能力の向上は、健康および機能的状態を改善することの指標であり、その一方、日常活動を行う能力の低下は、健康悪化の重要な指標になる場合がある。日常生活の活動とは、日常生活の間に行われるほぼ完璧に近い活動である。この例は、仕事に行くこと、家を掃除すること、家に掃除機をかけること、料理や掃除、庭仕事、近い雑貨店に歩いて行くこと、車を洗うこと、夕方の散歩などである。

【0005】

患者が行うことのできる日常活動の量や、これらの活動をどの位の容易さで行えるかを評価するために、臨床医は通常、通院中に患者に次の質問をする。

- ・ どのような気分か。
- ・ 今日は2ヶ月前と同じくらい元気か。
- ・ 今日は6ヶ月前と同じくらい元気か。
- ・ 階段を上ることができるか。
- ・ どれくらいの距離を歩けるか。
- ・ 自分の買い物は自分でするか。
- ・ 家の周囲で雑用をするか。
- ・ 休まないで活動を終わりまで行うことができるか。

【0006】

臨床医は、患者の運動や正常な活動を行う能力を知るために、症状に基づいたトレッドミル運動テスト、6分間歩行テスト、質問および回答（Q & A）、ならびに生活の質（QOL）のアンケートなどの他の手段も採用するが、これらの評価手段には制限はない。Q & A技術は主観的なものであり、最近の事象の方に偏る（少なくとも部分的には今思い出すことへの患者の偏りのためであり、そうでなければ、患者の記憶力の低下か不十分さ、あるいは患者の肯定的なデータを出したいとの希望のためでもある）。最大限のトレッドミル運動テストは、患者の激しい（最大限の）運動を行う能力を評価するものであり、正常な日常活動を行う能力は反映しない。6分間歩行テストは、有効な結果を得るために、非常に注意して厳密に行わなければならない。

【0007】

機能的状態の低下は、運動およびADLを行う能力の変化において見ることができる。これは、左心室（LV）機能障害の状況における進行性代償不全、 β 遮断薬治療、不整脈症状、鬱状態など多くの生理学的要因によって影響されることがあり得る。これらの変化は、長期にわたって発生しすることがあり、患者が認識するには微かすぎることもある。

【0008】

医師は、これらの質問に対する回答や、病院における観察を使って、患者がどのニューヨーク心臓協会「クラス」に入るかを判断し、これに基づいて、特に治療を施し変更する。クラスIは、「心臓病ではあるが、その結果身体的活動の制

限はない患者。ふつうの身体的活動が過度の疲労、動悸、呼吸困難または狭心症の痛みを引き起こさない。」と定義されている。NYHAクラスIIは、「心臓病であり、その結果身体的活動が若干制限される患者。安静にしていれば症状は安定している。普通の身体的活動が、疲労、動悸、呼吸困難または狭心症の痛みにつながる。」と定義され、クラスIIIは、「身体的活動が著しく制限される患者。安静にしていれば症状は安定している。普通よりも少ない活動が、疲労、動悸、呼吸困難または狭心症の痛みを引き起こす。」と定義されている。クラスIVは、「心臓病であり、その結果不快さを覚えずにあらゆる身体的活動を行うことができない患者。安静にしている、心臓障害または狭心症の症状が現れることがある。何らかの身体的活動を行えば、不快さが増す。」と定義されている。

【0009】

埋め込み式装置の技術が進歩するに従って、臨床医が不整脈だけでなく、患者が持っている場合がある他の病気（共存症）の進行をも管理することを可能にする情報を提供する必要性が更に生じている。薬物療法において新たな医薬や新たなパラダイムが出現したことで（心臓障害の患者への β 遮断薬の使用はほんの一例である）、患者の反応の客観的計測が必要になっている。心室圧、患者の活動、肺の湿り、および心拍数の変化などのいくつかのパラメータが、臨床医にかか

る情報を提供できる。

【0010】

比較的長期にわたる患者看護の実施においては、より大容量のメモリを備えており、以前からあるいくつかのセンサを使用してさえる現在の埋め込み式装置を、継続的に患者の機能状態を示す一連のデータを生成するために強化できると信じられている。医学的治療の補助として埋め込みの医療装置を使用する必要がある、既になくなった患者については、非常に限定的な能力を有し、したがって小型である、専用の埋め込み式装置を付加すると、病気、特に心臓疾患（CHF）の医学的処置に関する追加の手段を提供することができる。

【0011】

しかし、患者の回復の見込みや推移を判断することができる、最も単純でおそ

らく最も正確な計測は、以前には監視されていないと思われ、また、この指標は医師が患者のCHF疾病の進行の変化する特徴を解明するために有効な方法で監視されていないと思われる。

【0012】

CHFの進行と信頼性をもって相関させることができる、単純ではあるが効果的な手段があれば、それを補足するために他の血行力学的手段を使い、埋め込み式装置に容易に付加することができる。この示唆だけで、装置の埋め込みに関する正当性を提供するに十分である。換言すれば、CHFの回復の見込みに関する単純な指標を時間を追って監視するために、非常に安価な埋め込み式装置を開発できれば、CHFの患者に施すことができる治療は、このデータを用いることにより改善することができるであろう。この安価な埋め込み式装置のデータに基づいて患者に治療を施すことは、患者の状態を、費用がかかる通院に頼らずに、単にこれらのCHF状態の指標からのデータを見ることにより判断でき、医薬自体を調節でき、アラームを発することができ、他の治療もこの状態報告に基づいて自動的に調節されるので、薬剤の滴定や他の観察的な集中活動のために頻繁に医院を訪れる必要はなくなるため、CHF患者の生活を改善するであろう。かかるシステムが一般的に使用されるようになるには、本発明において教示されているような情報資源の開発が待たれると確信されている。

【0013】

CHF患者の身体的活動の長期的な傾向は、このように患者のライフスタイルおよび機能的状態の客観的計測を提供することがあり、他の情報と共に使用できると我々は判断したが、前述のように、客観的な長期にわたる計測は、現在のところ埋め込み式医療装置からは得ることはできない。ADLを行う患者の能力の傾向の表示を利用可能にすることは、いくつかの状況において有用である。

【0014】

身体的活動と患者陳述との相関関係

臨床医は、症状を明確に言葉で表すことが困難であると思う患者に出会うことが多い。かかる状況においては、装置に記憶した患者活動の客観的計測が、臨床医が行為の適切な方針を決定するのに役立つことがある。たとえば、患者が疲労

や息切れについて曖昧に訴えていたり、日常活動の制限を説明できない場合には、活動の傾向が臨床医を支援することができる。活動データが患者活動の大幅な減少を示し得るのであれば、臨床医は心臓の分析、肺機能障害、または既存の薬物療法の評価などの次のステップを採ることができる。一方、この患者の活動の長期的傾向が一定して正常（すなわち、患者活動の減少がない）であれば、臨床医は、患者の症状と装置が示した活動データとの相違を理解するために、代替的な方策を講じることができる。

【0015】

臨床医は、患者が症状を説明しながらない状況にも遭遇することがある。このような状況においては、活動データの傾向は、臨床医が患者または患者の配偶者に質問する一助となり、患者が症状について話し始めることを可能にする。

【0016】

身体的活動と心臓疾患の始まりまたは進行との相関関係

心臓疾患は、左心室機能障害（低EF）、不整脈、肺および周辺の充血、ならびに疲労および息切れの症状によって特徴づけられる症候である。ICD患者の大半には、低EF（＜40％）と機能的能力の低下（NYHAクラスII、IIIおよびIV）が認められ、心臓疾患が発現する危険にさらされている。臨床的心臓疾患は進行性の病気であり、そのため早期の発見と適宜の治療が入院に至ることを防止し、治療費を削減し、患者の生活を改善することを可能にする。

【0017】

心臓疾患の早期においては、患者は激しい活動を行うことはできないことがあり、後期においては、一続きの階段を歩いて上ることなど普通の活動さえできなくなることがある。更に、運動や活動ができないことは長期にわたって進展するので、認識したり定量化することが困難な場合がある。患者活動の長期的な傾向の客観的計測が、心臓疾患の症状の早期発見や、心臓疾患の進行を発見する際に役立つことがある。最近8ヶ月にわたる患者活動の漸進的な減少は、臨床医が心臓疾患の進展を疑うことにつながる可能性がある。これは、臨床医が差異診察における次のステップに進むことを促すことができる。

【0018】

日常活動を行う能力は、心臓疾患の始まりおよび進行に特に関連性がある。文献におけるいくつかの研究は、心臓疾患がある患者の日常活動の客観的計測に対する必要性を説明している。これは明らかに、NYHA計測が日常活動を行う能力にそれほど焦点を当てている理由である。

【0019】

身体的活動と治療に対する患者の反応との相関関係

不整脈や心臓疾患の危険にさらされている患者に β 遮断薬を使用することは、一般的な臨床慣行になりつつある。 β 遮断薬は心拍反応を鈍くすることで知られており、これが特定の活動を行う患者の能力に影響することがある。 β 遮断薬の最適な投薬量は予測困難であり、試行錯誤的方法を必要とすることがある。更に、薬物療法の開始直後の通常30～60日間は、患者があまり活動的でないことがある期間である。ほとんどの患者はこの期間後にその療法に順応するが、そうでない患者もいる。患者活動の客観的計測を行うことにより、 β 遮断薬および他の薬剤に対する滴定や調節を強化できるであろう。

【0020】

身体的活動と不整脈との相関関係

不整脈は、動悸、疲労、または失神などの症状を引き起こすことがある。患者の中には、心房線維性挙縮などの不整脈が長く続いてしまう者もいて、日常活動を行えないこともある。かかる問題は、診断価値を上げるための活動の計測で調整することができる。

【0021】

当該技術分野において知られているように、安静状態に関する結晶センサの動きを数える、様々な加速度計および圧電性結晶活動センサなどを有する埋め込み式医療装置が存在する。Medtronic社の、圧電性結晶または加速度計ベースの活動センサを備えた埋め込み式医療装置は、未処理の活動信号を2秒活動カウントに変換する能力を有する。換言すれば、2秒の時間内で加速度計またはセンサが動く回数が、2秒活動カウントと呼ばれている。しかし、当該技術分野においては、活動カウントのようなデータを上記の診断および患者追跡における問題を解決するように有効にするために、それらのデータを簡潔かつ効果的にま

とめる方法または装置を説明したものはない。

【0022】

必要とされているのは、これらの活動カウントまたはそれらの何らかの均等物を、臨床的に意味のある患者活動の計測に変換するためのシステムを備えた装置である。

【0023】

問題の特質を検討するために、未処理の信号について考える。未処理の活動信号および処理済みの活動カウントは、身体の動作による振動の結果である。歩行や走行などの活動は身体の動きや振動を生じさせ、歩行が早くまたは長くなるほど、振動が多くなり、活動信号が大きくなる。未処理の活動信号は、歩行や走行などの活動の良好な計測であるが、これらの未処理のカウントは、本発明がなければ、患者の身体的な激しい活動の正確な評価を提供しない。これは、以下の3分類の理由による。

【0024】

1. 身体の振動は常に活動のレベルに比例するわけではない

歩行および走行などの身体的動きを引き起こすあらゆる活動が、活動信号を生成する。活動カウントの振幅が、歩行活動については直線的に増加することを研究は示している。しかし、歩行中の活動の強度と活動信号との間のこの直線的関係は、全ての活動に適用される訳ではない。たとえば、同じ速度で階段を上ることは、活動の強度は階段を上っている間の方が高いものの、平面上を歩行するのと同様の活動カウントを生成する。他の例には、アイソメトリック運動、定置自転車および定位置でのジョギングがある。活動カウントはこの活動信号から派生するので、全ての種類の活動に関する患者の運動レベルの客観的計測にはならない場合もある。事実、歩行などの単純な活動さえも、たとえば、カーペットを敷いた表面を歩くかアスファルト表面を歩くかなど、人間と地面との接触面に応じて、異なった活動カウントを生ずることもある。

【0025】

2. 特異性の欠如

身体の振動にはつながるが激しい活動は伴わない自動車の運転などの活動は、

ときには、振幅が歩行中の活動信号のレベルに匹敵することがある活動信号を生成する場合がある。同様に、加速度計の向きによっては、活動が激しいにもかかわらず、腕立て伏せなどの活動を捉えない場合がある。

【0026】

3. 対人間の変異性

同様の活動について対人間の変異性も存在する。患者の身体のサイズや体脂肪の相違、ならびに多様な部位や向きに装置を配置することは、全てこの種の変異性の原因となる。

【0027】

これらの考察に基づくと、活動カウントを患者活動の意味ある計測に変換するために、システムは以下のものでなければならないことが明らかである。

1. 低レベルの活動（日常生活の活動）ならびに高レベルの激しい活動を捉えるのに十分高感度であること。
2. 自動車の運転などの活動に対して応答が最小であること。
3. 患者には左右されないこと。すなわち、ユーザがプログラム可能なパラメータを必要としないこと。
4. 埋め込み式装置を実施することが容易であること。

【0028】

[発明の概要]

本発明は、患者の機能的状態と埋没物との良好に相関した証拠を示す、長期的な埋没物に関する患者活動モニタを提供する。本発明は、患者の動作に関連した活動信号を監視することによりかかるモニタを提供し、この監視された動作から、活動レベルを示す信号値を決定する。

【0029】

[好適な実施形態の詳細な説明]

記憶装置と直接的な一定のリンクを維持するか、それ独自の記憶装置およびそれ独自の活動センサを有すること、および本発明の活動を可能にする適切な処理回路またはプログラムが提供されていることだけを条件に、現在埋め込まれている医療装置のほぼあらゆるものを、本発明の特徴を採用するように適合すること

ができるであろう。活動センサはよく知られており、長年にわたってペースメーカー・タイプの埋め込み式医療装置に採用されてきた。かかる装置の典型的なものは、Strandbergの米国特許第4,886,064号において見られ、米国特許第5,562,711号に記載されたような微細な通気装置などの、感知活動用の代替手段と組み合わせられた基本的活動センサを見ることは現在では一般的になっている。これら2件の特許は、それらを全体的にここで言及することにより、本明細書に援用される。

【0030】

図7を参照すると、患者の体内に代替的埋め込み式装置の1セット71a~71cが示されており（その端部をここでは線BLとして示した）、本発明の典型的な応用は、図中で両方向に向いた矢印Cによって表したような通信チャネルを介して、患者の身体外部のプログラマPなどの外部装置上のディスプレイ82に向けてデータを提供することである。このデータは、日または時間などの所与の期間にわたって、活動の何らかのアルゴリズム的に得た計測の総計測値を示す、棒グラフ、線グラフまたは同様な表示の形式で示すことができる。装置71aは、センサ76aによって計測されたデータを記憶するメモリ75aを有するペースメーカーである。この記憶装置は、十分なメモリがある場合には未処理の状態のままにすることができ、あるいは、プログラムまたはプロセッサ77aなどの処理を実行する他の回路デバイスによって多様な有利な形式で圧縮できる。この実施形態においては、感知した活動カウントを、バス78上に現れているように、アナログ・デジタル・コンバータ79を介して処理して変換するために、マイクロプロセッサ77aがメモリに記憶されたプログラムを実行し、処理したデータを、メモリ回路75aに一時的に記憶するためのプログラムに戻す。プログラムに従って十分な計測が行われると、マイクロプロセッサは総計測の表示を値に変換して、その表示をメモリに記憶する。プログラマPなどの外部装置が、長期にわたる患者活動の量を示す値に関するこれらの記憶された表示のダンプを要求すると、それは人間が読み取り可能な形式で表示することができるように、フォーマットされて、通信回路83によって通信チャネル上を外部装置へと送られる。もちろん、代替的に、後にまたは、同時にではあるが遠隔的に表示するために、

図中では単に線12で表した電話または他の遠隔計器による他の装置に後に中継することを目的として、一時的装置TDに記憶されるように、図中では矢印C2および矢印11によって単に表された通信を介してデータを送信することができる。ここでは、本発明の有効な使用に必要な単純な構造のみを示した。データが機械読み取り可能なフォーマットで一旦検索されれば、モデム通信システム上でデータを再送信することは簡単なことである。現在の埋め込み式のカディオパータ、デフィブリレータおよびペースメーカのほとんどが、マイクロプロセッサ、メモリおよび活動センサを有しているので、かかる装置への本発明の付加は追加のハードウェアを必要とせず、本発明に従った使用に利用可能になるように、有用な方法で適切な活動データを記憶する要件に対応するために、ソフトウェアの再構成が必要なのである。

【0031】

また、埋め込み装置の代替的な形式を使用することもできる。たとえば、Medtronic社の装置REVEAL（商標）は、完全に埋め込み可能であり、装置71cとして示した装置に類似であり、2つの電極79および72cにわたって得られる心電図を記憶するメモリおよび処理回路を備えている。適切な方法で関連する活動データの記憶を実施するために、活動を感知する追加の回路および適切な回路を付加することは、このタイプの装置を、本明細書で説明している本発明の特徴向けの更に別のよい候補にするであろう。また、装置71bなどの薬物ポンプも、適切なメモリならびに処理および感知回路が設けられると、他の現在の埋め込み式装置が行うのと同じことを行うことができであろう。活動センサ、メモリ、プロセッサおよび何らかの形式の通信回路のみを備えた装置も、本発明の埋め込み式装置に求められるタスクを行うのに十分と思われることに留意されたい。運動によって生ずる電力源を使用することにより、電池に頼ることもなくなり、装置を非常に小型で目立たなくすることができ、臨床医が、埋め込みに対する患者の同意を容易に得ることが可能になるであろう。

【0032】

貴重な機能的状態データが一旦利用可能になると、医師に情報を届けるため、あるいは患者ファイルを更新するために、あらゆる通信システムを採用すること

ができる。本発明によって提供される情報の使用は、あらゆるものが想定される。

【0032】

図1は14ヶ月にわたる患者の活動データの見本を示している（シミュレートしたデータを使用して）。患者を非常に長期にわたって観察することができ、活動量のあらゆる変化を容易に見ることができる点に留意されたい。また、図示したように、日常活動の比較的大きな変化さえも、健康の全体的な印象には影響しない。ここで、グラフ10は、線11上で、時間13に対して活動カウントが一日当たりの活動的な範囲にある時間12を表示している。図2において、活動線15が9月下旬に下がる傾向を示し始めており、患者が16で示された時間に観察されているはずであることを確認している。

【0033】

図3は、患者活動データの長期的傾向を示している。この状況は、心筋梗塞（MI）後の、EF<40%の突然心臓死生存者の状況の場合もある。

【0034】

図4A～4Cには、薬物療法を介入させた患者の活動の傾向の見本が示されている。図4aのグラフ20aの場合には、線21aは投薬の効果をほとんどまたは全く示していない。患者が観察されている時間の患者報告は、曲線21aの高さに基づけば、おそらく状態の変化を全く示さないであろう。20bの場合には、患者が観察される時間までに投薬が明らかな効果を示しており、グラフ20cにおいては、線21cはβ遮断薬の投薬の効果を全く示していない。したがって、図4A～4Cに示した患者活動の客観的計測は、β遮断薬療法の使用の間において臨床医へのフィードバックを提供できる。図4Aは、患者活動の一時的低下を示しており、これには元のレベルへの上昇が続いている。図4Cは、患者活動が低下したか低下したままであり、投薬量の変更が必要な場合があることを示している。

【0035】

図5Aおよび図5Bは、活動データを、他の患者関連データ、ここでは1日当たりの心房線維性収縮の時間とどのように調整できるかを示している。線21d

の高さと、予期される心房線維性攣縮の発生の増加との明らかな相関関係に留意されたい。線維性攣縮と活動の両方を追跡できる71cなどの装置を使って、かかる対のグラフ表示を作成できるであろう。図5Aおよび図5Bに示したように、不整脈症状が出現している時間と患者の活動とを相関させることができることは、医師が不整脈の治療を行う際の一助となることがある。たとえば、図示したように、長期にわたって不整脈の発生または不整脈事象の蓄積を表示できる装置で、患者を監視できる場合、またはかかる特徴が本発明の装置に組み込まれている場合には、医師は直ちに、活動によって不整脈が発生するかどうかを知ることができ、これは診断情報の重要な部分である。

【0036】

図6は、比較的短期間にわたるCHF患者の、医師が判断したNYHAクラス・レベルと、縦軸に沿って時間で示されている患者の活動レベルとの対応を示している。このチャートは、7回の追跡検査用の、NYHA分類および1日当たりの活動を示している。図から分かるように、1日当たりの活動は、クラスIIIからクラスI/IへのNYHA機能分類の改善に相関して、長期的に増加していると思われる。

【0037】

未処理データからの有用な情報をまとめることがどのようにして達成されるかを説明するために、24時間にわたって収集された正常な被験者からの活動カウントを検討する。

【0038】

これらの信号は、圧電性結晶を使用しているペースメーカー、およびこのペースメーカーの速度を制御するために患者の活動のインジケータとして、このペースメーカー内部に設けられた加速度計から収集することができる。通常、未処理の加速度計/結晶信号はまず、帯域通過フィルタを使用して濾過されて、固定された限界値を越える交差および下回る交差の総数が2秒ごとに計算される。次に、ペースメーカーの速度がこれらの2秒活動カウントに基づいて計算される。これらの2秒活動カウントは、患者の活動に関する情報を得るためにも使用できる。心拍数および心拍数変動性(HRV)に関しては、ほとんどのペースメーカー装置が既に

心拍間隔を計算する能力を有しており、長期にわたるこれらの計算された変数の変化がHRVを与える。呼吸速度、酸素飽和、血圧、体温、またはほとんどの遂行可能なあらゆる他の計測を、有用な情報を提供するために活動表示と調整することができるが、ここでは、かかる計測を容易に行うことができることを教示するために、HRVを示すに留めるが、本発明をこの1つの調整表示に限定する訳ではない。

【0039】

これらの観察は、活動と非活動とを区別するために、加速度計信号を使用するというコンセプトが、適切であり受け入れ可能であることの証拠である。

【0040】

[本発明の他の実施例の説明]

上記の考察に基づいて、1日当たりの活動レベルの値を判断するために本発明のシステムによって実施されるべき5個の候補アルゴリズムを選択し、24時間データの大きなセットでこれらのアルゴリズムをテストした。5個のアルゴリズムの説明を以下にする。これらは例に過ぎない。最終的には、分および時間への変換をより簡単にするために、最も好適なアルゴリズムとして、80秒ではなく60秒の期間を使用するアルゴリズムを選択した。また、1週間にわたる正常な活動周期は、特に週末には大きく変化することがあり得るので、表示を生成するに当たって、1週間の1日ごとの値を平均することが賢明であると分かった。

【0041】

ADL1：まず、40個の連続的な2秒カウントを付加することにより、80秒間の平均活動カウントを計算する。次にこの平均を限界値の1.5と比較する。平均が1.5以上であれば、80秒間を活動(ADL)とみなし、次の80秒間の平均を計算する。24時間データの終わりで、ADLとして検出された80秒ウィンドウの数を加算し、80を掛けることにより総活動時間を計算する。

ADL2：このアルゴリズムは、限界値(2.0)の選択を除いてADL1と類似である。この選択は、真のADLの検出と運転との間の関係を評価するために行った。より低い限界値はほとんどのADLならびに運転を検出し、一方、より高い限界値はより少ない運転と真のADLを検出するであろう。

ADL3: このアルゴリズムは、ウィンドウの選択を除いてADL2と類似である。日常生活の活動の典型的継続時間の演繹的な知識は有していないので、80秒ウィンドウと40秒ウィンドウとの間の性能の相違を研究するために、40秒の選択を行った。

ADL4: 上記のように、ADL1、ADL2およびADL3は限界値アルゴリズムであり、変動性に基づいて、非活動を活動と区別することを意図してはいない(振幅情報のみを使用する)。ADL4アルゴリズムにおいては、まず80秒平均を計算する。0よりも大きい2秒カウントの数も記録する。80秒平均が1.0よりも大きく、80秒ウィンドウにおける少なくとも16/40の2秒カウントが0よりも大きければ、80秒ウィンドウをADLとして検出する。

ADL5: このアルゴリズムは、変動性情報を使用する更に別の方法である。80秒ウィンドウは20秒サブウィンドウに分割され、80秒ウィンドウの平均ならびに4個のサブウィンドウが計算される。80秒ウィンドウの平均が1.0よりも大きく、3/4のサブウィンドウの平均が0.3よりも大きければ(80秒ウィンドウの平均)、80秒ウィンドウをADLとして検出する。

【0042】

アルゴリズム評価

使用した24時間データは、10人の正常な被験者から収集して、開発データ・セットと確認データ・セットの2つのグループに分割した。3つの性能計測値P1、P2およびP3を、開発データ・セットの各データ・セットについて計算した。アルゴリズム・パラメータは、最も高いP1およびP2ならびに最も低いP3を達成するように調節した。これらの性能計測値は、アルゴリズムを評価するために使用する従来の感度および特異性の計測とは異なるので、これらの計測値のそれぞれを、以下で定義して説明する。

【0043】

性能計測P1

$$P1 = (\text{アルゴリズムによって検出された印付きADLの継続時間}) / (\text{被験者によって印を付された印付きADLの継続時間 (ゴールド・スタンダード)})$$

正常な被験者に、活動的であると感じたときに印を付けさせた。印付きのADL検査を終了するときに、いくつかの印付きADL事象がストップ・ゴー・ストップ・ゴー・タイプであること、すなわち、日常生活の活動の特徴である、活動の短い期間の間に安静の期間があることが分かった。印付きADLの間おける安静期間の検出についてアルゴリズムにペナルティーを課さないために、高めた心拍数（日中の安静期間中の心拍数+10bpm）と関連づけられた印付きADLのその部分のみを、印付きADLとみなした。この手順は、ゴールド・スタンダード・データを純化するものとして考えることができる。

【0044】

性能計測P2

この計測は、アルゴリズムがADLとして非活動を検出しているかどうかを確認するために使用する。全ての活動および非活動が印を付されている訳ではないので、活動と非活動とを区別するために、心拍数ベースの基準を使用した。特に、高まった心拍数（日中の安静期間中の心拍数+10bpm）と関連づけられた活動を、印付きADLとみなした。

$$P2 = (\text{高まった心拍数と関連づけられたADLとして検出された総時間 (P2N)}) / (\text{ADLとして検出された総時間 (P2D)})$$

【0045】

たとえば、24時間データ・セットからP2を計算するために、P2Dを、アルゴリズムによってADLとして検出された80秒活動ウィンドウの数として計算する。P2Nを計算するために、ADLとして検出される80秒活動ウィンドウに対応する80秒ウィンドウにおける心拍数をまず計算する。このウィンドウにおける心拍数が上であれば（安静時の心拍数+10bpm）、80秒活動ウィンドウは適切に検出されていると言われている。P2NとP2Dとの比が、性能計測P2である。

【0046】

性能計測P3

この計測は、ADLとしての自動車の運転の検出を削除するアルゴリズムの能力を確認するのに使用される。自動車の運転（またはあらゆる種類の揺れが多い

交通機関への乗車)は、誤って肯定的な結果を得る主たる原因の一つであると思料する。この計測P3はP3NとP3Dとの比として計算され、ここで、P3Dは、正常な被験者によって印を付された運転の総継続時間であり、P3Nは、印付きの運転がADLとして検出された継続時間である。明らかに、P3が低いほど、アルゴリズムはよくなる。

$$P = (\text{ADLとして検出された総運転時間 (P3N)}) / (\text{総印付き運転時間 (P3D)})$$

【0047】

心拍数の計算

心拍数データを得るために、「Holter for Windows」(TM)ソフトウェア(Rozin Electronics, Glendale NYを通して入手可能)を使用して、ホルター・モニタ・システムに記憶された24時間表面ECGデータをダウンロードし、分析した。ECGデータの各鼓動(各鼓動がQRSコンプレックスの検出に対応する)を、正常鼓動、心室鼓動、上室鼓動またはアーチファクトとして分類する。全24時間の間の心拍数を計算するために、正常な(洞)鼓動の間の間隔(NN間隔と呼ぶ)のみを使用した。

【0048】

加速度計信号を処理して、ペースメーカ速度応答について2秒ごとに未処理カウントを計算した(ACTCNT)。ACTCNTからADLの時間(分)を計算するためのアルゴリズムは以下のとおりである。

[NUMが活動カウントの総数である場合に、THRESHは、活動カウント値がカウントのSUMにおいて1と数えられるかゼロと数えられるかに関する限界値であり、DAILYCOUNTは、1日について表示される可変値である。図1~図5のグラフの場合のように表示するために、1週間のDAILYCOUNTの値が平均されて単一の点を提供するのであれば、平均値は表示されたものとなるが、更に詳細な分析のためには、平均化を使用するとしても、問題の装置が最小のメモリ容量で動作しているのではない限り、DAILYCOUNTの値は所与の週を越えて維持することが好ましいことに留意されたい。]

ステップ1. 午前12時(00:00:00)に開始、NUM ACTCNTを

付加、すなわち

$$SUM = S \text{ ACTCNT} / \text{NUM}$$

ステップ2. $SUM > THRESH$ であれば、カウンタ(DAILYCOUNT)を増加させ、そうでなければ次のステップに進む。

ステップ3. 次の深夜12時までステップ1および2を継続的に繰り返す。

ステップ4. この日のDAILYCOUNTを保存し、ステップ1~4を繰り返す。

【0049】

平均化が長期にわたる場合には、その期間中の過去の日数に関するDAILYCOUNTの値を平均し、その平均を表すより大きい値、AVDAILYCOUNTをその期間について定めれば、値AVDAILYCOUNTを表示できる。

NUMおよびTHRESHは1バイトでプログラム可能。

推奨値はNUM=30、THRESH=45である。

必要メモリ：

NUM=30については、DAILYCOUNTは最大値1440を有することができ、毎日2バイトの記憶を必要とするであろう。

総メモリ：1日当たり2バイト(425日に850バイト)

【0050】

ソフトウェア・アルゴリズムおよび印刷

ステップ1. $ADL_{DAY} = \text{DAILYCOUNT} \cdot \text{NUM} \cdot 2 / 60$

ステップ2. ADL=平均(7連続ADL_{DAY})

「長期臨床傾向」に示したようにADLを毎週グラフ化

Y軸の名称：「一日当たりの患者活動の総時間」

Y軸の目盛りラベル：「0 2 4 >6」時間

【0051】

アルゴリズム評価

上記のように、5個の候補アルゴリズムのそれぞれを、開発データ・セットにおける5個のデータ・セットと、計算された3個の性能計測P1、P2およびP3のそれぞれに適用した。アルゴリズム・パラメータは、P1およびP2を最

大化し、P3を最小化するように変更した。これらの5個の正常値のそれぞれに関するP1、P2およびP3の値と簡単な説明は、表1に示す。アルゴリズムの開発に続いて、アルゴリズムを確認データ・セットに適用し、処理を繰り返した。表2は、確認データ・セットに関する性能計測を示している。性能計測の有用性は、異なったアルゴリズムの比較のみに限定され、感度および特異性の完全な計測として使用することを意味してはいない点に留意することが重要である。

【0052】

【表1】

	P 1	P 2	P 3
ADL 1	7 0 %	8 6 %	2 8 %
ADL 2	6 2 %	9 1 %	2 0 %
ADL 3	6 0 %	8 9 %	2 0 %
ADL 4	7 2 %	8 6 %	4 2 %
ADL 5	6 5 %	8 7 %	3 6 %

P 1 : 印付きADL活動を検出するアルゴリズムの能力

P 2 : 心拍数の増加と関連づけられた活動を検出するアルゴリズムの能力

P 3 : 自動車の運転を検出するアルゴリズムの能力

表1 : 開発データ・セットに関する性能計測

【表2】

	P 1	P 2	P 3
ADL 1	7 2 %	8 0 %	2 4 %
ADL 2	6 6 %	8 5 %	1 4 %
ADL 3	6 3 %	8 4 %	1 4 %
ADL 4	7 4 %	8 0 %	3 6 %
ADL 5	6 6 %	8 0 %	2 8 %

表2 : 確認データ・セットに関する性能計測

【0053】

これらの結果から、いくつかの観察を行うことができる。アルゴリズムの目的がP1およびP2を最大化してP3を最小化することであるとすると、表2から、アルゴリズムADL1およびADL2が最もこの基準を満たすことが明らかである。ADL1とADL2との間の唯一の相違は、限界値パラメータであり、ADL1は限界値1.5を有し、ADL2は限界値2.0を有する。高い限界値（ADL2）は感度の低下（P1はADL2についての方が低い）につながるが、特異性は高まる（P2はADL2についての方が高い）ことが予期される。ADL2とADL3との間の唯一の相違は、ウィンドウの選択である（ADL2は80秒ウィンドウを使用し、ADL3は40秒ウィンドウを使用した）。これらの結果に基づくと、ウィンドウを80秒から40秒に低下させても、性能計測には最小の影響しかないと思われる。これは、ほとんどのADLが40秒よりも長い場合があったからであろう。変動性アルゴリズムは、限界値タイプのアルゴリズムよりも運転を検出しないとは思われない。これは、運転の変動性は2秒データでは明らかであるものの、データが80秒間で平均されるときには要因にならないことがあるという事実のためであろう。表2は、確認データ・セットの性能を示している。確認データ・セットからの結果は、開発データ・セットから行った観察と一致している。

【0054】

これらの観察に基づいて、ADL1（基本的にはADL2と同じ）アルゴリズムは、このアルゴリズムが印付きADL活動について最高の感度を有するので、選り抜きのアルゴリズムとして選択された。偶然に、このアルゴリズムは、最も少ない実施の複雑さと関連づけられている。

【0055】

正常者と心臓疾患患者との間のADL比較

データ収集の項で説明したように、24時間活動および心拍数データを、正常の研究の一部としての10人の正常被験者に加えて、EXACT研究の一部として10人の心臓疾患患者から収集した。かかるデータを、16週間にわたって各患者から7回収集した。しかし、正常な被験者からのようには、詳細な1日のデータを患者からは収集しなかった。患者からの24時間EXACTデータは、正

常な被験者からのデータに施される種類の分析には結びつかないが、これらのデータを、2つの異なる方法におけるアルゴリズム性能を研究するために使用した。

【0056】

患者からの24時間心拍数データおよび活動データからそれぞれ構成される30個のデータ・セットを、アルゴリズムADL1を用いて分析した。24時間追跡検査の初めに、各患者は10分間の安静期間があり、6分間の歩行テストを受ける。これら2つの事象のそれぞれに、DR180ホルター装置を使用して印を付ける。これらのデータに基づいて、29/30の歩行活動（6分間歩行）が良好に検出され、30の安静期間は全く検出されなかった。このアルゴリズムによって検出されなかった唯一の活動エピソードは、基本的評価である、患者2からの6分間歩行である。データを密接に検査すると、この患者は非常にゆっくりと歩いていた（1分間に40歩）ことが分かった。しかし、それに続く追跡検査中に、同じ患者からの6分間歩行が適切に検出されたが、これは、1分間に40歩よりも速く歩いたからである。

【0057】

心臓疾患患者からの24時間データを使用する更に別の方法は、心臓疾患患者からの1日当たりの総ADLを、正常な被験者と比較することである。例として、心臓疾患の影響を受けず、平均の1日当たりのADLが4時間51分である典型的な「正常な」被験者に対する1日の活動（時間：分）を検討する。これは、典型的な心臓疾患患者の1日当たりのADLである2時間10分よりも遙かに長かった。この結果は予期しないものではないが（正常な被験者は心臓疾患患者よりも活動的であるものと予期される）、正常な被験者は年齢が一致しなかったが、このことがアルゴリズムの「現実度チェック」となる訳ではない。事実、活動に基づいて正常な被験者を心臓疾患の被験者と区別できることは、アルゴリズムの望ましい属性であると主張してもよいであろう。

【0058】

一般的アプローチ

このアルゴリズムは、2秒間隔に関する濾過された活動カウントを受け容れる

。前述のように、これは、動く度にカウントを計測する加速度計などのセンサからの帯域通過データである。異なった前処理を必要とする様々な形式の活動センサを使用することができるであろう。たとえば、3軸加速度計を使用する場合には、受け容れることができる動作の特定平面外で起きる活動を除去するか無視することができるので、患者の上下の動作はカウントされるが、横の動きはカウントされないことがある。代替的に、十分な大きさの動作または衝撃を示す単一の出力における大きな偏位のみを採用することもでき、それによって小さい動作は計算から除外される。応力または圧力による共鳴マイクロ電子ビーム・センサにおける変化から動きが検出される場合には、異なった前フィルタリング・スキームを同様に採用しなければならない。基本的なことは、短期間のうちにセンサが感知する動作または変化の量に関する、大まかな絶対値の範囲を与えるカウントを生成するためのメカニズムを採用することであり、次にこの値を平均するか、そうでなければ、もっと長い期間にわたって収集された他の短期的活動値と比較することである。好適な実施形態において、利便性のために、短期については2秒を使用し長期については1分を使用した。たとえば、2分の長い期間には1秒短く、30分の長い期間には30秒短くするなど、あらゆる曖昧に類似の対になった時間を使用することができるであろう。より激しい活動についてはスペクトルの赤の側に寄って、より激しくない活動については青の側によって、あるいはその逆に表示する、1時間当たりの活動カウントに関する値を備えた表示色または立体的表示を作るために、長い期間を日中の時間に対応させることさえでき、それによって1日のチャートを提供する。

【0059】

これら全ての変更およびそれ以外の変更は、当然、当業者によって想起されるであろうが、心臓病患者には妥当な1分当たり1.5カウントの値の、単一軸加速度計または圧電性結晶を使用することが、完全に受け容れ可能であることが分かった。心臓病患者の活動量は、一般的に平均値が非常に低く、CHF患者の場合には、小さな活動であっても拾いたいと思う。我々の研究は、健康な人の数分間にわたる1分当たり95歩の歩行の活動レベルは約23であることを示したが、1分間60歩では、平均カウントは歩行1分当たり5または8カウントである

可能性が高い。CHF患者は1分を超える歩行を行うことは少ないので、ほぼ全ての2秒の期間がゼロ活動信号を記録することが予期され、これは実験を通して裏付けられた。しかし、選択した短い期間がより長い、活動センサが使用したものよりも感度がよければ、より大きいカウントが期待され、おそらく、我々が1分間当たり平均1.5カウントとして選択したよりも高い除外レベルでの調整が必要となるであろう。不要な実験の必要なくして、この値に対する同様の調整も、この明細書を読む者には想起されるであろう。

【0060】

したがって、一般的に、好適な実施形態においては、24時間における活動的な1分間の数を発見するために、各2秒間について未処理の活動カウントが定められる。ADLを行う患者を捉えるために、1分における2秒期間のそれぞれに関する1.5活動カウントの平均を使用する。よって、短い期間の数で割った1分間の活動カウントの合計が1.5よりも大きければ、これらの短い期間を含む分は「活動的」とであると判断する。そして、これを24時間の期間についても行って、チャート化可能なデータ・ポイントを得るために、活動的期間を加算する。平均または最大値を取るなど、平均化以外の何らかの数学的関数を使用することもできるが、これらは受け容れることは可能であるものの、あまり好ましくはない。所望であれば平均に代えるために、当業者の技術の範囲内で、他の多数のよく知られた数学的関数を使用することもできるであろう。

【0061】

したがって、一般的に、短い期間（2秒間隔など）の数に基づいて、患者が第1の長い期間の間に活動的であると判断されるものと推測しているので、医学的に認識された患者の機能的状態に対応する、より長い期間の活動の臨床的に貴重なデータ・セットを定めることができる。好適なアルゴリズムにおいて、利用可能なデータを純化して、容易に使用可能な表示を生成するために、上記の第1の長い期間よりも更に長い2つの期間を採用した。好適な実施形態において、第1の長い期間よりも長い期間は1日である。したがって、1日における活動的な第1の長い期間の数は、容易に記録することができ、1日の期間における時間のパーセンテージまたは時間数として表示できる。最も好適な実施形態においては、

患者の活動は1週間にわたって通常は非常に変動し易いため、また、データの大
きいセットについてより小さい表示を使用することができるので、毎日定められ
た値を1週間にわたって平均しており、それによって、更に有用な情報と確信す
るものを表示することが可能になっている。

【0062】

これは紛らわしくなり得るため、1分間にわたる2秒カウント・セットに関す
るコンセプトの応用の詳細な説明に、以下の例を使用する。

例1.

$cs = \text{カウント} / 2 \text{ 秒間}$

cs が、1分間における各2秒の期間についてのカウント値を含むセットの要
素であれば、すなわち、

[0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 15, 30, 32, 10, 2, 0, 0, 1, 0

, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 2, 1, 0, 0, 0]であれば、

次に平均値（要素の値の合計を30で割った値）、次にその分に関する値は約2
.7であり、これは切り捨てポイントに使っている1.5よりも大きいので、こ
の分については正の活動的値が記録される。

例2.

$cs = \text{カウント} / 2 \text{ 秒間}$ であり、かつ

cs が、1分間における各2秒の期間についてのカウント値を含むセットの要
素であれば、すなわち、[0, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 1, 0,
0, 1, 5, 3, 2, 0, 0, 0, 0, 2, 8, 0, 0, 0, 0, 3, 0, 1,
0, 0]であれば、平均値（要素の値の合計を30で割った値）はその分につい
ては1よりも小さいので、その分については負またはゼロ活動属性が記憶される
。

【0063】

所望の表示の種類に応じて、データの何れかのサブセットまたはその全てを含
む埋め込まれた装置監視活動データからのデータを、ここで説明している方法で
、遠隔計器で伝えるか、あるいは通信で伝達することができる。1週間にわたっ
て平均された1日における活動量の表示は、図1～図5に示したグラフに類似の

月数についてモニタ上で行うことが好ましい。また、このデータは保管用に印刷して、患者のファイルを参照することにより後に使用することができる。

【0064】

本発明によって提供される情報には、多くの改変を行うことができる。一つには、患者を運動療法に従わせたり、医師を呼ばせたりするために、患者警報を鳴らすことができる。今日では、小型の会話生成回路を備えた小型で停電力な圧電スピーカが数多くあり、安価である。ここでデータは、患者が運動療法に従わなかったり従えなかったりしたことを示す場合には、医師が設定して装置にプログラムした活動目標を達成しない程度に基づいて、実際に患者に語りかけ、「トレッドミルに乗る時間です」とか「医者に会う時間です」などというようなことを話すことができるであろう。ブザー、シェーカーのような付加的な患者信号、あるいは電気ショックさえも、患者の注意を引きつけるために設けることができるであろう。既に述べたように、特定の活動パターンが開発されつつあり、この装置を薬物ポンプに含めていれば、患者が投薬される薬物を患者の活動レベル、その下降または上昇斜面の角度、またはこの活動データ・セットに基づいて判断可能な他の特徴に基づいて調節することができる。

【0065】

また、装置が、自動起動機構を介してまたは事象記録の患者の作動を介して、検知された不整脈を記録するのであれば、このデータを、活動レベルに対する一時的対応の示唆と共に報告することができる。これによって、不整脈が安静中または活動中の何れに起きたのかを医師に伝えることができる。ここで参照することにより本明細書に援用した、不整脈監視の背景技術には、米国特許第5,113,869号、第5,313,953号および第5,086,772号などがある。また、参照することにより本明細書に援用したのは、自動的または患者の作動の両方により不整脈事象の記録を起動することに関する米国特許第4,086,916号、第5,404,877号および第5,012,814号である。

【0066】

更に別の、それほど好適ではない実施形態は、活動データを収集するために、患者の身体に結びつけるか他の方法で固定した外部装置を使用することであるが

(分単位の時間が活動的と呼ぶにふさわしいかどうかを決定するための、所定の値に対する何らかの調節が当然に必要)、患者が従うことの困難さや、安らぎを得ることの困難さを考えると、埋め込み式が最も有効であると思料する。

【0067】

本発明の教示に関する多くの変更はその範囲内に入られると思われるが、本発明は特許請求の範囲によってのみ限定される。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、本発明の好適な実施形態に従った、長期にわたる時間と活動カウントとを比較しており、長期にわたる患者の状態の様々な変化を説明するのに用いられるグラフである。

【図2】

図2は、本発明の好適な実施形態に従った、長期にわたる時間と活動カウントとを比較しており、長期にわたる患者の状態の様々な変化を説明するのに用いられるグラフである。

【図3】

図3は、本発明の好適な実施形態に従った、長期にわたる時間と活動カウントとを比較しており、長期にわたる患者の状態の様々な変化を説明するのに用いられるグラフである。

【図4】

図4Aないし図4Cは、それぞれ活動と時間とを比較したグラフである。

【図5】

図5Aは、心房線維性攣縮と時間とを比較した同じ時間軸を用いたグラフであり、図5Bは、日常生活の活動と時間とを比較した同じ時間軸を用いたグラフである。

【図6】

図6は、長期にわたる患者活動と共にNYHAクラスを示したグラフである。

【図7】

図7は、線BLの右側に、身体内に3つの埋没物を有する患者の身体の内部を

示し、埋め込み式装置との通信のための外部プログラマを示した図である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61B5/11 A61B5/00		No. International Application No. PCT/US 99/10282	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC			
B. FIELDS SEARCHED			
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61B			
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched			
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)			
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
Y	WO 97 24027 A (ALFA LAVAL AGRI AB ET AL) 10 July 1997 (1997-07-10) page 4, line 14 - page 6, line 29	1-5, 8, 12-17, 19, 24, 25, 27	
Y	EP 0 472 411 A (TELETRONICS N.V.) 26 February 1992 (1992-02-26) column 4, line 5 - column 6, line 43	1-5, 13-16, 19, 24, 10, 11, 22	
A	US 4 353 375 A (T. R. COLBURN ET AL) 12 October 1982 (1982-10-12) abstract	27	
Y	WO 94 05371 A (MEDTRONIC INC.) 17 March 1994 (1994-03-17) page 7, line 23 - page 9, line 22	1, 8, 12, 17, 25	
-/-			
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.	
* Special categories of cited documents:			
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 3 September 1999		Date of mailing of the international search report 14/09/1999	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5018 Postfach 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tr. 31 851 ext. nl Fax (+31-70) 340-3018		Authorized officer Geffen, N	

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application no
PCT/US 99/10282

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
A	EP 0 535 508 A (VITATRON MEDICAL B.V.) 7 April 1993 (1993-04-07) column 3, line 43 - column 5, line 7	8, 17, 27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Patent Application No. . .

PCT/US 99/10282

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9724027 A	10-07-1997	AU 1404897 A CA 2241196 A NZ 325522 A SE 9504707 A	28-07-1997 10-07-1997 25-11-1998 30-06-1997
EP 0472411 A	26-02-1992	US 5113869 A	19-05-1992
US 4353375 A	12-10-1982	NONE	
WO 9405371 A	17-03-1994	US 5312446 A AU 654446 B AU 4687093 A CA 2120243 A, C EP 0613390 A JP 6510693 T	17-05-1994 03-11-1994 29-03-1994 17-03-1994 07-09-1994 01-12-1994
EP 0535508 A	07-04-1993	US 5293879 A DE 69208791 D DE 69208791 T	15-03-1994 11-04-1996 26-09-1996

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C027 AA00 AA02 BB00 CC00 DD04
FF01 FF02 FF11 GG00 GG01
GG05 GG09 GG13 GG16 GG18
HH06 HH11 JJ03 KK03 KK05